

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392562 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.01

(22) Дата подачи заявки
2022.03.18

(51) Int. Cl. A61K 31/04 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 241/02 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ((3-НИТРОФЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛ)АЦЕТАМИД В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ BCL-2

(31) 63/163,326

(32) 2021.03.19

(33) US

(86) PCT/US2022/020986

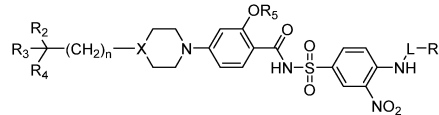
(87) WO 2022/198069 2022.09.22

(71) Заявитель:
ЭЙЛ ТЕРАПЕВТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Абагян Рубен, Кисиль Владимир
(US), Парчинский Владислав
Зенонович (RU), Пушечников
Алексей, Иващенко Александр
Васильевич, Орри Эндрю, Лам Поло
Чун-Хунг, Савчук Николай (US)

(74) Представитель:
Шмакова Е.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на ингибиторы белков BCL-2, применимые для лечения заболеваний и нарушений, модулируемых указанным ферментом и имеющие формулу (I)



202392562

A1

A1

202392562

**СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ((3-
НИТРОФЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛ)АЦЕТАМИД В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
BCL-2**

Перекрестная ссылка на родственные изобретения

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки США № 63/163,326, поданной 19 марта 2021 г., содержание которой полностью включено посредством ссылки.

Область изобретения

[0002] Настоящее изобретение направлено на ингибиторы белков В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2). Описанные здесь ингибиторы могут быть полезны при лечении заболеваний или нарушений, связанных с BCL-2. В частности, изобретение касается соединений и фармацевтических композиций, ингибирующих BCL-2, способов лечения заболеваний или нарушений, связанных с BCL-2, и способов синтеза этих соединений.

Предпосылки создания изобретения

[0003] Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, представляет собой физиологический процесс, имеющий решающее значение для эмбрионального развития и поддержания тканевого гомеостаза.

[0004] Нарушение регуляции апоптоза связано с некоторыми патологиями. Повышенный апоптоз связан с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия. И наоборот, дефицит реализации апоптоза играет существенную роль в развитии раковых заболеваний и их химиорезистентности, при аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях и вирусных инфекциях. Соответственно, отсутствие апоптоза является одним из фенотипических признаков рака (Hanahan, D. et al., *Cell*, **2000**, *100*, 57–70).

[0005] Семейство белков BCL-2 играет основную роль в онкогенезе. Белки BCL-2 характеризуются наличием доменов гомологии BCL-2 (BH). Антиапоптотические белки содержат все домены BH1-4; проапоптотические белки содержат либо только домен BH3, либо несколько доменов BH. Домен BH3 необходим для выполнения проапоптотической функции этих белков. В антиапоптотических белках домен BH3 остается скрытым или скрытым внутри других доменов BH, и, следовательно, они

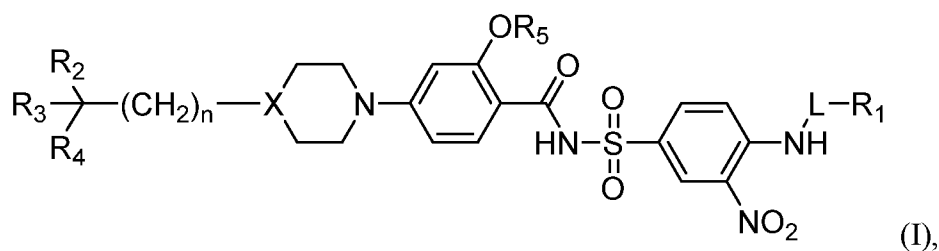
функционируют исключительно как защитники выживания клеток. Белки BCL-2 используют домены BH для взаимодействия друг с другом. Антиапоптотические белки BCL-2 взаимодействуют с проапоптотическими членами и ингибируют их функцию для поддержания клеточного гомеостаза. Именно изменение баланса между антиапоптотическими и проапоптотическими белками BCL-2 может решить судьбу раковых клеток.

[0006] Противораковые терапевтические средства, нацеленные на семейство BCL-2, в основном сосредоточены на нейтрализации одного или нескольких антиапоптотических членов путем ингибирования их функции с использованием низкомолекулярных ингибиторов или путем подавления их экспрессии с использованием антисмысловых олигонуклеотидов. Идея заключалась в том, чтобы ингибировать функцию антиапоптотических членов BCL-2 и, таким образом, позволить проапоптотическим членам вызывать гибель клеток в раковых клетках. Однако было обнаружено, что раковые клетки, обработанные ингибиторами BCL-2, активируют другие антиапоптотические белки семейства BCL-2 или не-BCL-2, участвующие в выживании клеток, что приводит к терапевтической резистентности.

[0007] Существует потребность в терапевтических агентах, которые могут индуцировать гибель клеток в опухолях или раке с повышенной экспрессией BCL-2. Это изобретение предназначено для удовлетворения этих неудовлетворенных потребностей, связанных с текущей терапией ингибирования BCL-2.

Краткое изложение изобретения

[0008] Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где:

X выбран из N и CH;

L выбран из связи, C₁-C₆ алкиленила, C₂-C₆ алкениленила, C₂-C₆ алкиниленила, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR_L-, -NR_L- и -O-;

R_L выбран из H и C_1-C_3 алкила;

R_1 выбран из C_1-C_6 алкила, $-N(R_6)_2$, C_3-C_{10} циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил обязательно замещены один или несколькими R_6 , где, когда R_1 представляет собой $-N(R_6)_2$, тогда L не является $-NR_L-$ или $-O-$;

R_2 выбран из C_3-C_{10} циклоалкила, C_3-C_{10} циклоалкенила, арила, 3-15-членного гетероциклила и гетероарила, где циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероциклил и гетероарил обязательно замещены одним или несколькими R_7 ;

R_3 выбран из H, C_1-C_6 алкила и арила, где арил обязательно замещен одним или несколькими R_8 ;

или R_2 и R_3 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием арила C_6-C_{16} , обязательно замещенного одним или несколькими R_7 ;

R_4 выбран из H и $-OH$;

R_5 выбран из арила и 5-10-членного гетероарила, где арил или гетероарил обязательно замещен одним или несколькими R_9 ;

каждый R_6 независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-OR_{15}$, оксо, $-CN$, $-C(O)R_{12}$, $-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_6OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NHC(O)R_{12}$, $-NHS(O)_2R_{12}$, $-S(O)_2N(R_{12})_2$, $-S(O)_2R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, 3-10-членный гетероциклил и гетероарил, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил обязательно замещены одним или более заместителей выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, $-OH$, оксо, $-CN$, C_3-C_{10} -циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R_7 независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OH$, оксо, $-C(O)R_{10}$, арила и гетероарила, где арил и гетероарил обязательно замещены одним или несколькими R_{11} ;

каждый R_8 независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила и $-OH$;

каждый R_9 независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, $-CN$, $-C(O)N(R_{12})_2$, $-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_6OR_{12}$, $-OH$, оксо, $-N(R_{12})_2$, $-NHC(O)R_{12}$, $-NHS(O)_2R_{12}$ и $-S(O)_2N(R_{12})_2$;

каждый R_{10} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_p-N(R_{13})_2$, C_3-C_{10} циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила, где

циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₁₄;

каждый R₁₁ независимо выбран из галогена, C₁–C₆ алкила, C₂–C₆ алкенила, C₂–C₆ алкинила, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ галогеналкила, C₁–C₆ галогеналкокси, C₃–C₁₀ циклоалкила, –OR₁₅, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₂ независимо выбран из H, галогена, C₁–C₆ алкила, C₂–C₆ алкенила, C₂–C₆ алкинила, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ галогеналкила, C₁–C₆ галогеналкокси, C₃–C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₃ выбран из H, галогена, C₁–C₆ алкила, C₂–C₆ алкенила, C₂–C₆ алкинила, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ галогеналкила, C₁–C₆ галогеналкокси, C₃–C₁₀ циклоалкила, арила, от 3-10-членный гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₄ выбран из галогена, C₁–C₆ алкила, C₂–C₆ алкенила, C₂–C₆ алкинила, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ галогеналкила, C₁–C₆ галогеналкокси, C₃–C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₅ независимо выбран из галогена, C₁–C₆ алкила, C₂–C₆ алкенила, C₂–C₆ алкинила, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ галогеналкила, C₁–C₆ галогеналкокси, C₃–C₁₀ циклоалкила, –(CH₂)_q–арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила; и

каждый из n, o, p и q представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

[0009] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[0010] Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2, таких как изоформа 1 и изоформа 2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройства, связанные с модуляцией белков BCL-2 эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

[0011] Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования белков BCL-2, включая, но не ограничиваясь ими, изоформу 1 и изоформу 2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I),

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

[0012] Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

[0013] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтическим композициям для применения в производстве лекарственного средства для ингибирования BCL-2 белка, такие как изоформа 1 и изоформа 2.

[0014] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтическим композициям для применения в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[0015] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции для лечения заболевания, связанного с белками BCL-2, такими как изоформа 1 и изоформа 2.

[0016] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции при лечении заболевания или расстройства раскрытого здесь.

[0017] Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2, включая рак и метастазирование, включающим введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

[0018] Настоящее изобретение обеспечивает ингибиторы белков BCL-2, которые являются терапевтическими агентами при лечении таких заболеваний, как рак и метастазирование.

[0019] Настоящее изобретение также обеспечивает соединения и композиции с улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению с известными ингибиторами белка BCL-2. Настоящее изобретение также предлагает агенты с новыми механизмами действия на белок BCL-2 при лечении различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование.

[0020] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, которое может быть получено или получено с помощью способа получения соединений, описанного в настоящем документе (например, способа, включающего одну или несколько стадий, описанных на общих схемах A–F).

[0021] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено промежуточное соединение, как описано в настоящем документе, которое подходит для использования в способе получения соединения, описанного в настоящем документе (например, промежуточное соединение выбрано из промежуточных соединений, описанных в примерах 1–15).

[0022] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу получения соединения по настоящему изобретению.

[0023] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему одну или несколько стадий, описанных в настоящем документе.

[0024] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не указывает иное. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые здесь, включены посредством ссылки. Приведенные здесь ссылки не считаются предшествующим уровнем техники заявленного изобретения. В случае конфликта настоящая спецификация, включая определения, будет иметь

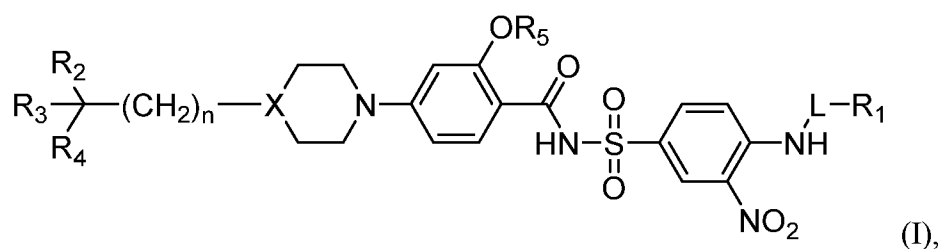
преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае противоречия между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем документе, химические структуры будут иметь преимущественную силу.

[0025] Другие особенности и преимущества раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

[0026] Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность белков BCL-2, включая, но не ограничиваясь ими, изоформу 1 и изоформу 2. В описании представлены способы лечения, предотвращения или улучшения состояния при заболевании или расстройстве, при которых BCL-2 играет роль путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения различных заболеваний и расстройств, опосредованных BCL-2, путем ингибирования активности белков BCL-2. Ингибирование BCL-2 может быть эффективным подходом к лечению, профилактике или облегчению заболеваний, включая, помимо прочего, рак и метастазирование. Снижение активности BCL-2 может подавлять мутагенез рака, замедлять эволюцию опухоли и/или снижать вероятность неблагоприятных исходов, таких как лекарственная устойчивость и/или метастазы.

[0027] В первом аспекте изобретения описаны соединения формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где X, L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и n описаны в настоящем документе.

[0028] Подробности изобретения изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, могут быть

использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, здесь описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Определения

[0029] Артикли «а» и «an» используются в данном раскрытии для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0030] Термин «и/или» используется в данном раскрытии для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0031] Термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). Альтернативно, одна и та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, он может в любой точке цепи быть связан с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным здесь. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно имеет какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, ОН, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, -O-(C₂-C₆) алкенил, -O-(C₂-C₆) алкинил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, ОН, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)(C₁-C₆) алкил, -OC(O)O(C₁-C₆) алкил, NH₂, NH((C₁-C₆) алкил), N((C₁-C₆) алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)NH(C₁-C₆) алкил, -S(O)₂(C₁-C₆) алкил, -S(O)NH(C₁-

C₆) алкил и S(O)N((C₁-C₆) алкил)₂. Сами заместители могут быть необязательно замещены. Используемый здесь термин «необязательно замещенный» также относится к замещенному или незамещенному, значение которого описано ниже.

[0032] Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент несет один или несколько подходящих заместителей, при этом заместители могут быть связаны с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил соединяется с одним атомом арила связью или сливается с арилом и имеет два или более общих атома.

[0033] Используемый здесь термин «незамещенный» означает, что указанная группа не содержит заместителей.

[0034] Если специально не указано иное, термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. В случае наличия двух ароматических колец (бициклических и т. д.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или слиты (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например, от 1 до 5 заместителей, в любой точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -H, -галоген, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Сами заместители могут быть необязательно замещены. Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец определенные здесь арильные группы могут иметь насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, конденсированное с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем этих арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил, 10,11-дигидро-5H-добензо[a,d][7]аннуленил и т.п.

[0035] Если специально не указано иное, «гетероарил» означает моновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 24 атомов в кольце, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из

N, O, S, P, Se или В, оставшееся кольцо атомами, являющимися С. Гетероарил, как определено здесь, также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O, S, P, Se или В. Гетероарил, как определено здесь, также означает трициклическую гетероароматическую группу, содержащую один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или В. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными здесь. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пирозолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолинил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-*b*]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-*b*]пирозолил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, пирроло [2,3-*c*]пиридинил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиено [2,3-*b*]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[*де*]изохинолинил, пиридо[4,3-*b*][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-*b*]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пирроло[3,4-*b*]пиридинил, пирроло[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[5,4-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1 λ^2 -пирроло[2,1-*b*]пиримидин, дибензо[*b,d*]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-*c*]пиридинил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-*b*]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-*b*]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, бензо[*c*][1,2,5]тиадиазолил, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[*d*]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-*b*][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридинил, тиазоло[5,4-*d*]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-*b*]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец гетероарильные группы, определенные в настоящем документе, могут иметь одно или несколько насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом, например, 5-членное гетероароматическое кольцо,

содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота, где насыщенное или частично ненасыщенное кольцо включает от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, и необязательно замещен одним или несколькими оксо. В гетероарильных кольцевых системах, содержащих более двух конденсированных колец, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть дополнительно конденсировано с насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, описанным в настоящем документе. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают, например, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранил, индолинил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6H-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 8H-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиразоло[4,3-e]пиридинил, 7,8-дигидро-6H-пиридо[3,2-b]пирролизин, пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-только, 3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-онил или бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-олил.

[0036] «Галоген» или «гало» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[0037] «Алкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁–C₆) алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0038] «Алкокси» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему концевой «О» в цепи, то есть -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, бутокси, *трет*-бутокси или пентокси группы.

[0039] «Алкенил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по крайней мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено здесь, может быть линейным или разветвленным.

[0040] «Алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, *n*-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0041] Термин «алкилен» или «алкиленил» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен за счет отщепления второго атома водорода от алкила. Как определено здесь, алкилен может также представлять собой C₁-C₆ алкилен. Алкилен может также представлять собой C₁-C₄ алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- и т.п.

[0042] Термин «алкенилен» или «алкениленил» относится к двухвалентному алкенильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкенильных групп может представлять собой алкилен за счет отщепления второго атома водорода от алкенила. Как определено здесь, алкенилен может также представлять собой C₂-C₆ алкенилен. Алкенилен может также представлять собой C₂-C₄ алкенилен. Типичные алкениленовые группы включают, но не ограничиваются ими, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=C(CH₃)-, -CH₂CH=CHCH₂- и т.п.

[0043] Термин «алкинилен» или «алкиниленил» относится к двухвалентному алкинильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкинильных групп может представлять собой алкилен за счет отщепления второго атома водорода от алкинила. Как определено здесь, алкинилен может также представлять собой C₂-C₆ алкинилен. Алкинилен может также представлять собой C₂-C₄ алкинилен. Типичные алкениленовые группы включают, но не ограничиваются ими, -C≡C-, -CH₂C≡C-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-C≡C- и т.п.

[0044] «Циклоалкил» означает насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную моноциклическую или полициклическую (например, конденсированные, мостиковые или спирокольца) систему, содержащую от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, декагидронафталинил, октагидро-1H-инденил, циклопентенил,

циклогексенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, октагидропенталенил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инденил, 1,2,3,3а-тетрагидропенталенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.1.0]пентанил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[2.2.2]октанил, 6-метилбицикло[3.1.1]гептанил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептанил, адамантил и их производные. В случае полициклического циклоалкила только одно из колец в циклоалкиле должно быть неароматическим.

[0045] «Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-10-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированные, мостиковые или спирокольца) или 11-14-членной трициклической системе колец (конденсированные, мостиковые или спирокольца), имеющие один или несколько гетероатомов (таких как O, N, S, P, Se или В), например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.4]октан-1-онил, 2-азаспиро[3.4]октанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-в]пиридин]-ил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-с]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-

азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6- ил и тому подобное.

[0046] Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пentaфторэтил, трихлорметил и т.д.

[0047] Термин «галогеналкокси», используемый в настоящем документе, относится к алкоксигруппе, как определено в настоящем документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, дифторметокси, пentaфторэтокси, трихлорметокси и т. д.

[0048] Используемый здесь термин «циано» означает заместитель, имеющий атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, т.е. $C\equiv N$.

[0049] Используемый здесь термин «амин» относится к первичным ($R-NH_2$, $R\neq H$), вторичным (R_2-NH , $R\neq H$) и третичным (R_3-N , $R\neq H$) аминам. Под замещенным амином понимается амин, в котором по крайней мере один из атомов водорода заменен заместителем.

[0050] Используемый здесь термин «амино» означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. В частности, в термин «амино» включаются NH_2 , $-NH$ (алкил) или алкиламино, $-N$ (алкил) $_2$ или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамидные заместители.

[0051] Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей изобретения могут не влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду, $MeOH$, $EtOH$ и $AcOH$. Сольваты, в которых вода является молекулой растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

[0052] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но различаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается

стереоизомеров, соединения формулы (I) могут иметь один или несколько асимметрических атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0053] Настоящее изобретение также рассматривает меченые изотопами соединения формулы I (например, соединения, меченные ^2H и ^{14}C). Особенно предпочтительны дейтерированные (т.е. ^2H или D) и углерод-14 (т.е. ^{14}C) изотопы из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке), и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительнее. Меченые изотопами соединения формулы (I), как правило, могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных описанным на схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены реагента, не меченого изотопом, соответствующим реагентом, меченым изотопом.

[0054] Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Репрезентативные «фармацевтически приемлемые соли» включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумерат, фунарат, глюкепнат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, слизь, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валератные соли.

[0055] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

[0056] «Эффективное количество» при использовании в связи с соединением представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания или расстройства у субъекта, как описано в настоящем документе.

[0057] Термин «носитель», используемый в данном раскрытии, охватывает носители, эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в перенос или транспортировка фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[0058] Термин «лечение» в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по крайней мере, частичное облегчение расстройства.

[0059] Термин «расстройство» используется в данном раскрытии для обозначения и используется взаимозаменяемо с терминами «заболевание», «состояние» или «болезнь», если не указано иное.

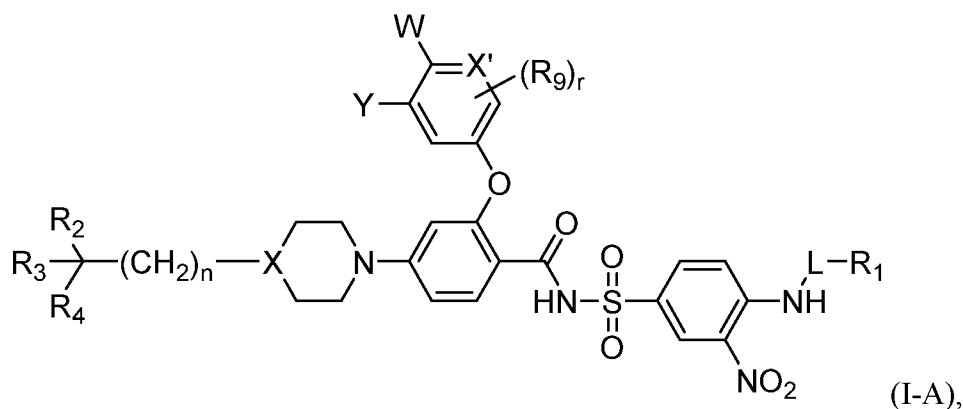
[0060] Термин «введение», «введение» или «введение», используемый в данном раскрытии, относится либо к непосредственному введению раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо к введению производного пролекарства или аналог соединения или фармацевтически приемлемая соль соединения или композиции для субъекта, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[0061] Термин «пролекарство», используемый в данном описании, означает соединение, которое преобразуется *in vivo* метаболическими средствами (например, путем гидролиза) в раскрытое соединение.

[0062] Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать белки BCL-2, такие как изоформа 1 и изоформа 2, которые полезны для лечения заболеваний и нарушения, связанные с модуляцией белка BCL-2. Изобретение также относится к соединениям или их фармацевтически

приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые могут быть полезны для ингибирования BCL-2.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I'):



и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где

X' выбран из N и CH;

W выбран из H, -OH, -N(R₁₂)₂ и -NHC(O)R₁₂;

Y выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила и -CN;

или W и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием 5- или 6-членного гетероарила; и

r представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0064] В некоторых вариантах реализации X' представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X' представляет собой CH.

[0065] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой -NHR₁₆.

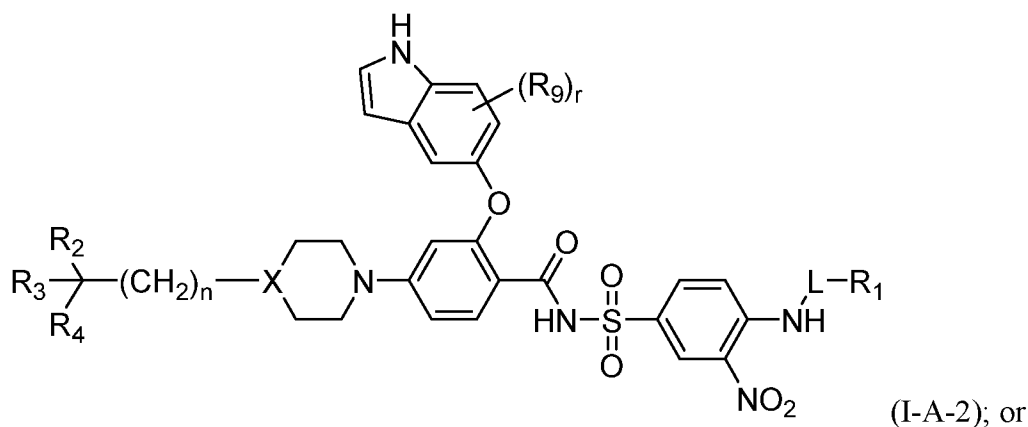
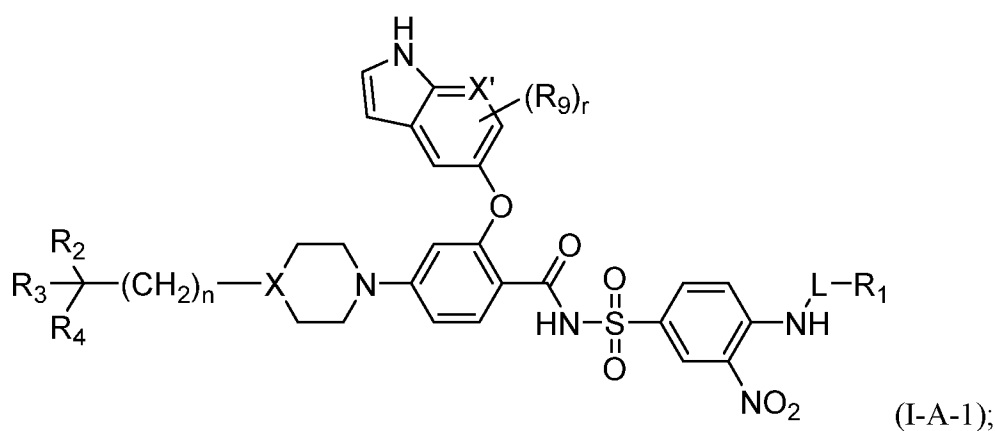
[0066] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₂-C₆ алкенил. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₂-C₆ алкинил. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой -CN.

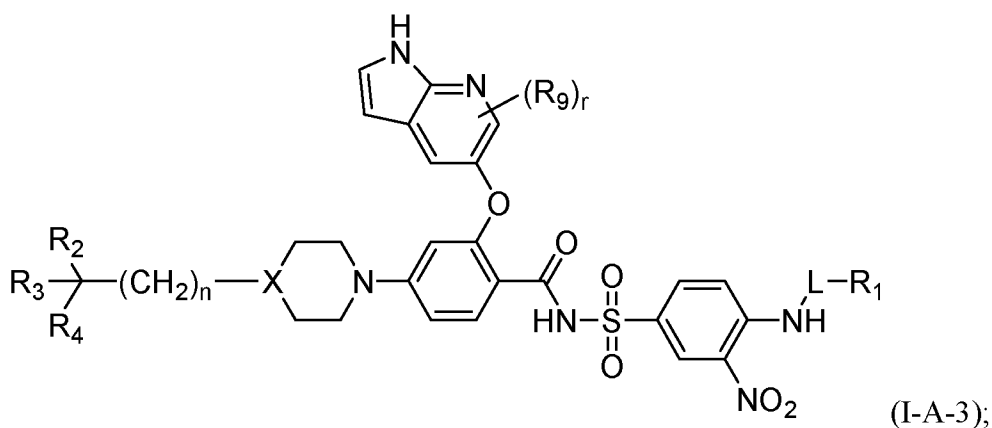
[0067] В некоторых вариантах осуществления W и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием 5-членного гетероарила.

[0068] В некоторых вариантах осуществления W и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием 6-членного гетероарила.

[0069] В некоторых вариантах осуществления г равно 0. В некоторых вариантах осуществления г равно 1. В некоторых вариантах осуществления г равно 2. В некоторых вариантах осуществления г равно 3. В некоторых вариантах осуществления г равно 4. В некоторых вариантах осуществления г равно 5.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-A-1), (I-A-2) или (I-A-3):





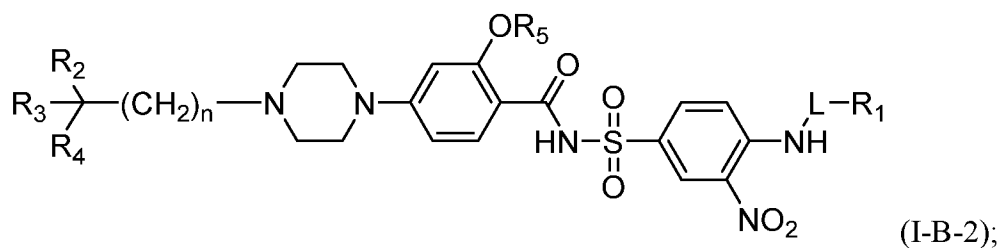
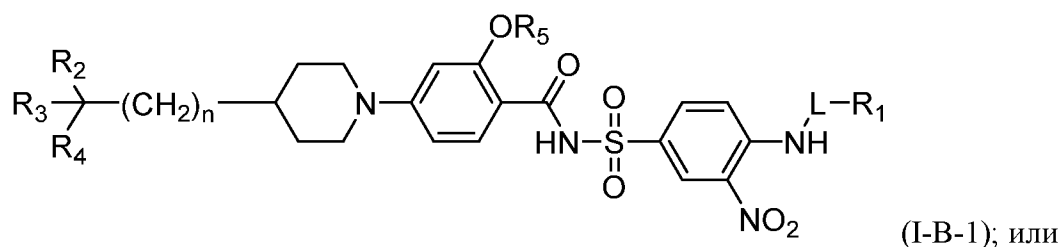
и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-A-1).

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-A-2).

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-A-3).

[0074] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-B-1) или (I-B-2):

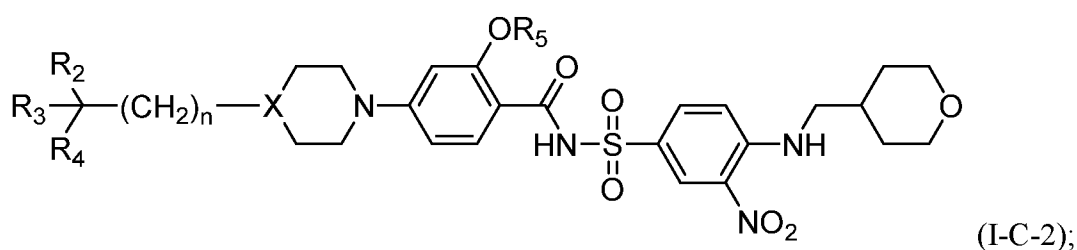
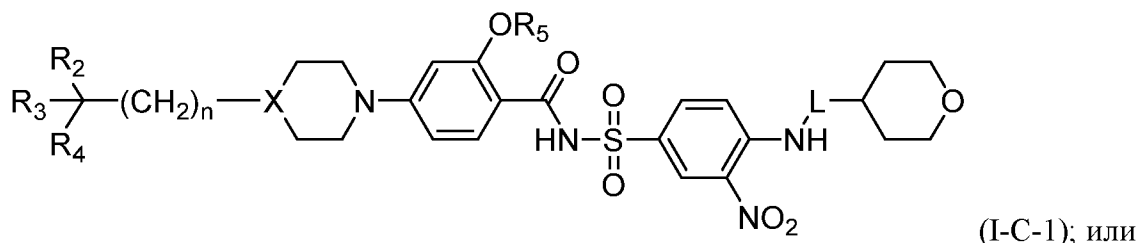


и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-B-1).

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-B-2).

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-C-1) или (I-C-2):

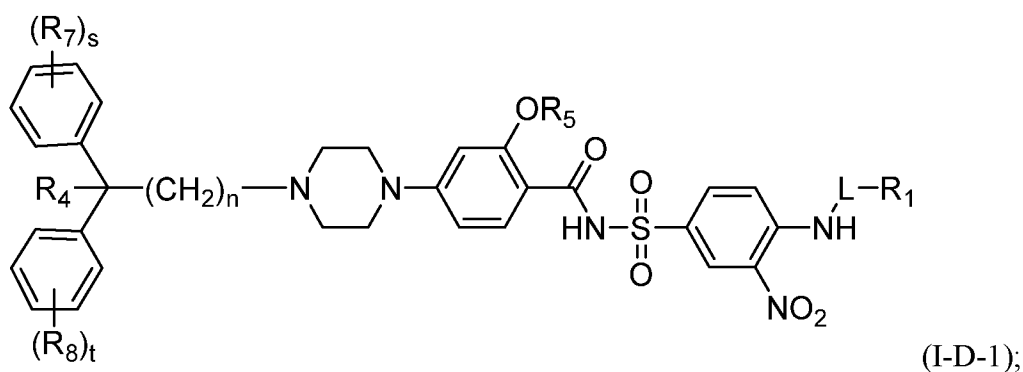


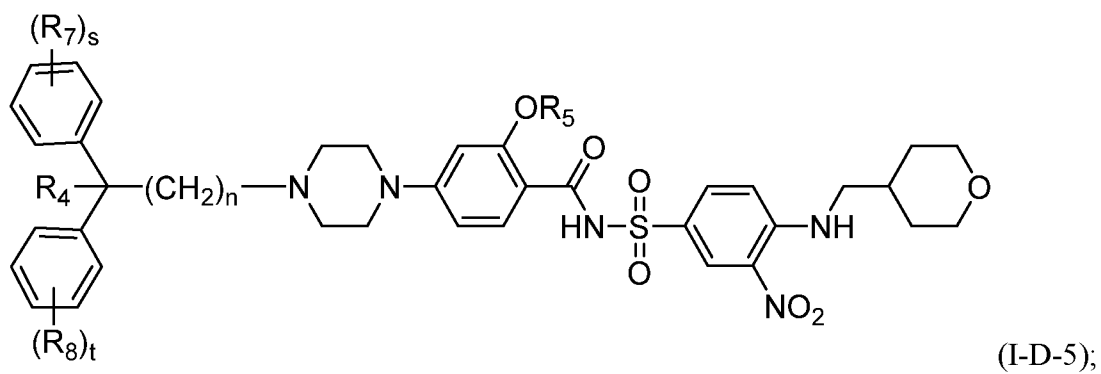
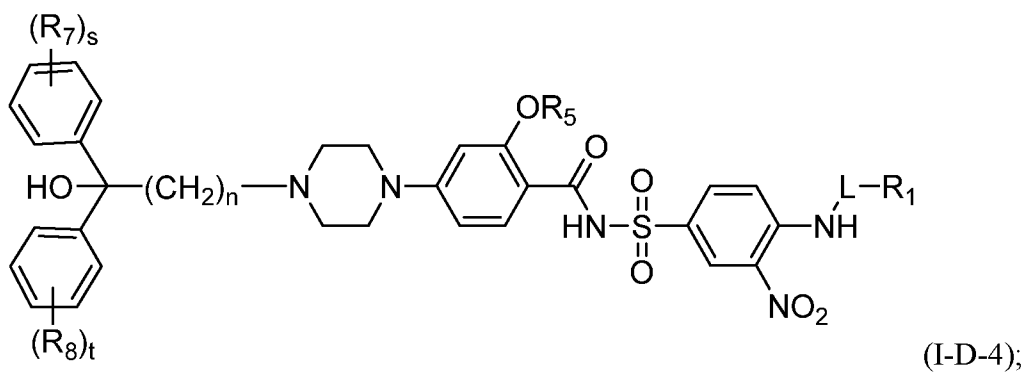
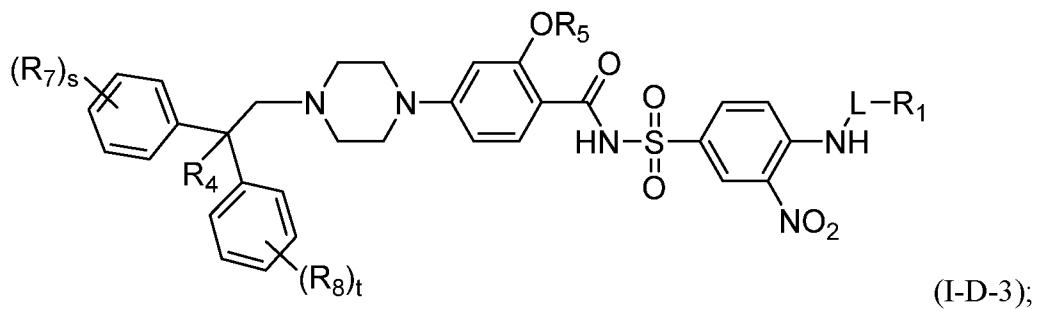
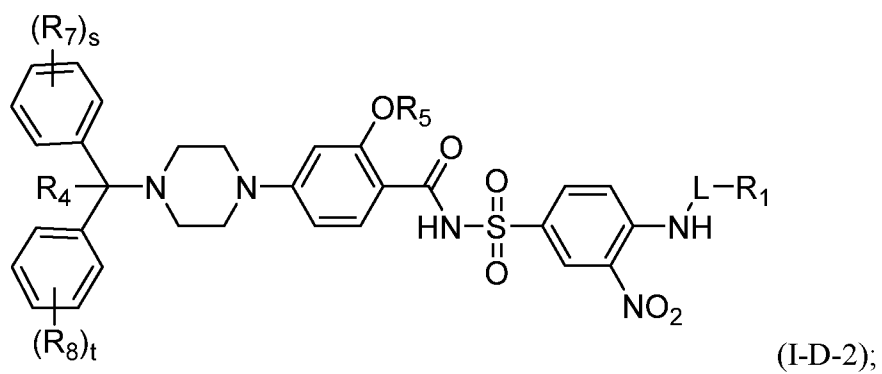
и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

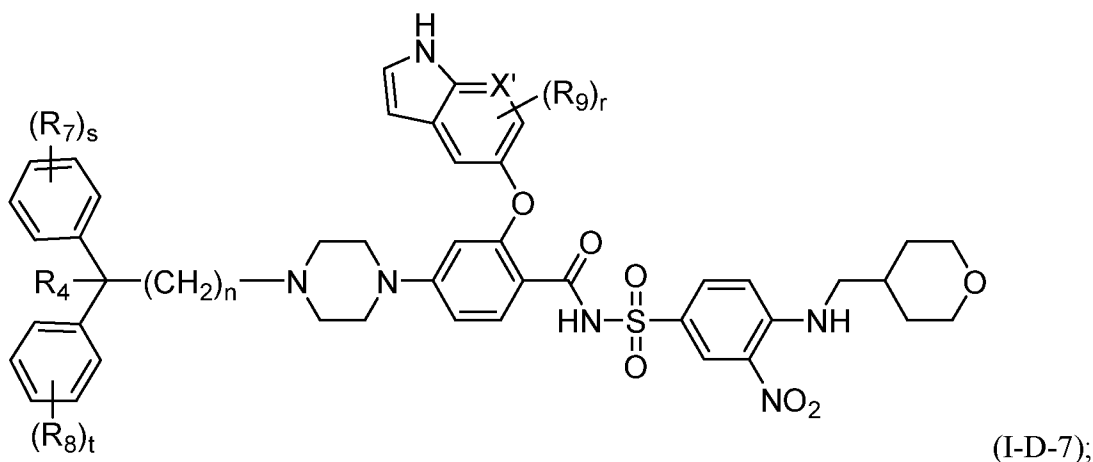
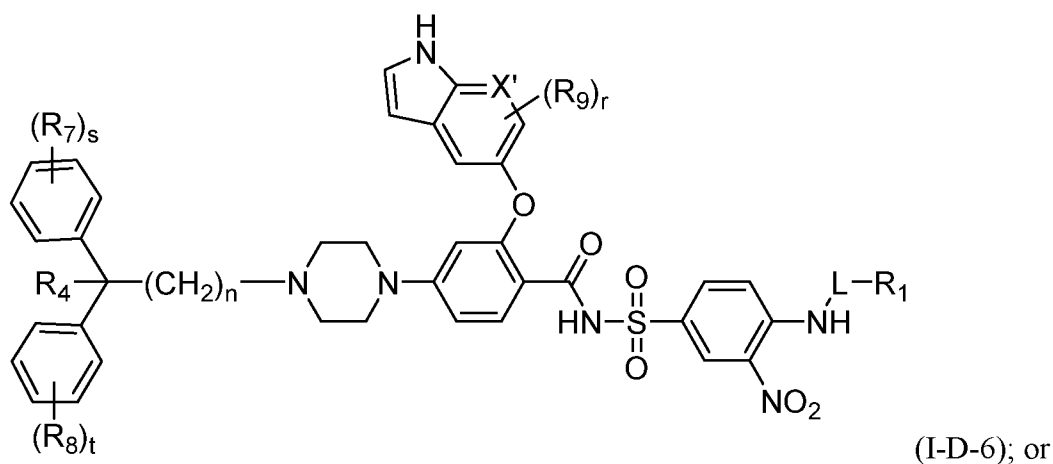
[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-C-1).

[0079] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-C-2).

[0080] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-1), (I-D-2), (I-D-3), (I-D-4), (I-D-5), (I-D-6), или (I-D-7):







и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где X' выбран из N и CH, а r, s и t представляют собой целые числа, каждый независимо, в каждом случае, выбранный из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0081] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-1).

[0082] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-2).

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-3).

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-4).

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-5).

[0086] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-6).

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D-7).

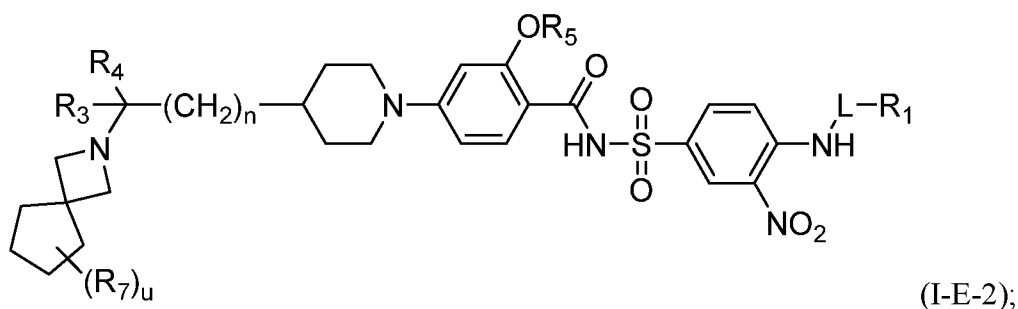
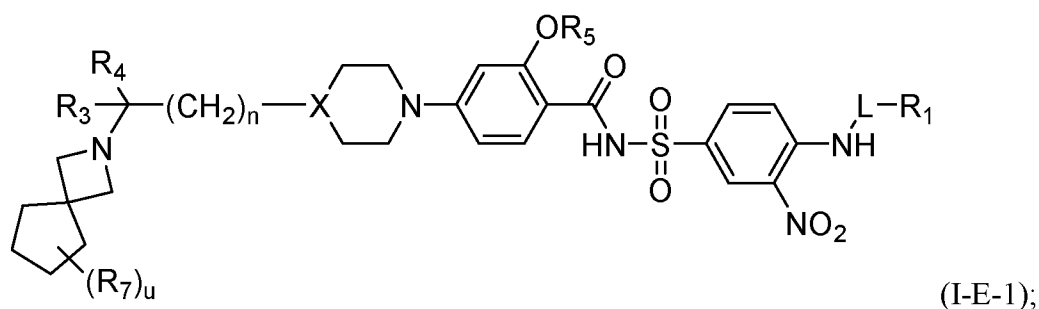
[0088] В некоторых вариантах реализации X' представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X' представляет собой CH.

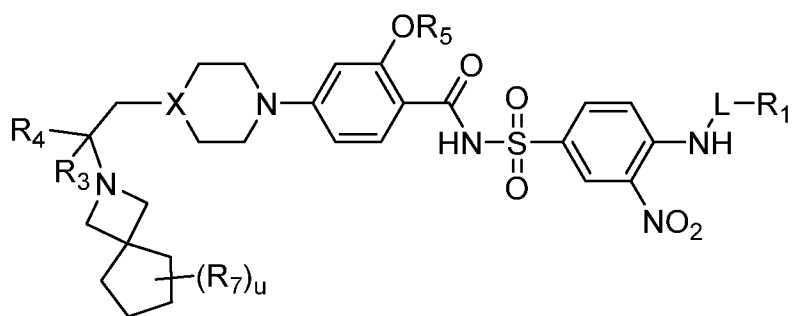
[0089] В некоторых вариантах осуществления g равно 0. В некоторых вариантах осуществления g равно 1. В некоторых вариантах осуществления g равно 2. В некоторых вариантах осуществления g равно 3. В некоторых вариантах осуществления g равно 4. В некоторых вариантах осуществления g равно 5.

[0090] В некоторых вариантах осуществления s равно 0. В некоторых вариантах осуществления s равно 1. В некоторых вариантах осуществления s равно 2. В некоторых вариантах осуществления s равно 3. В некоторых вариантах осуществления s равно 4. В некоторых вариантах осуществления s равно 5.

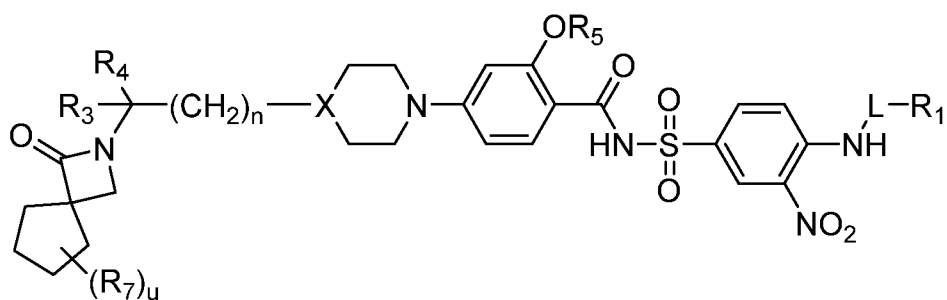
[0091] В некоторых вариантах осуществления t равно 0. В некоторых вариантах осуществления t равно 1. В некоторых вариантах осуществления t равно 2. В некоторых вариантах осуществления t равно 3. В некоторых вариантах осуществления t равно 4. В некоторых вариантах осуществления t равно 5.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-1), (I-E-2), (I-E-3), (I-E-4), (I-E-5), (I-E-6), (I-E-7), (I-E-8), (I-E-9), или (I-E-10):

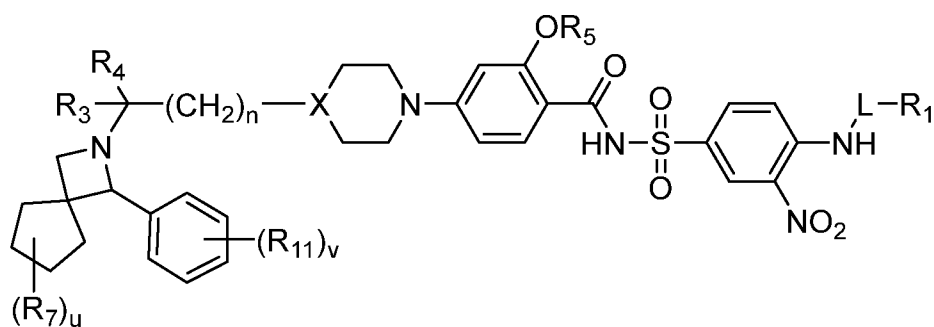




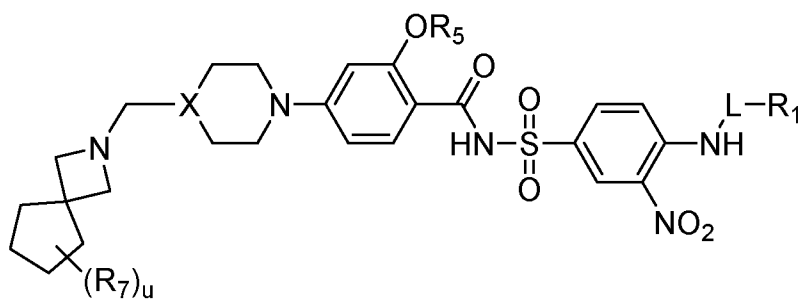
(I-E-3);



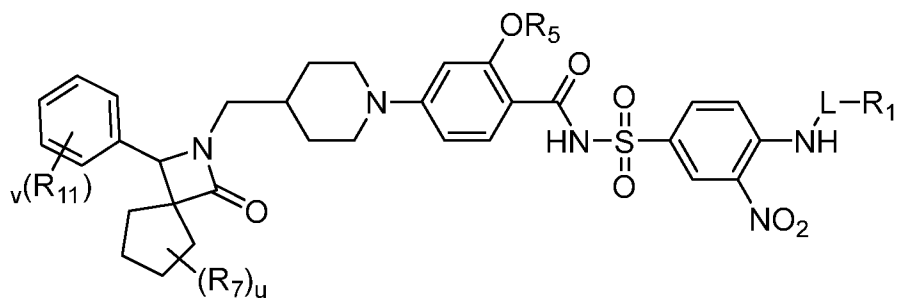
(I-E-4);



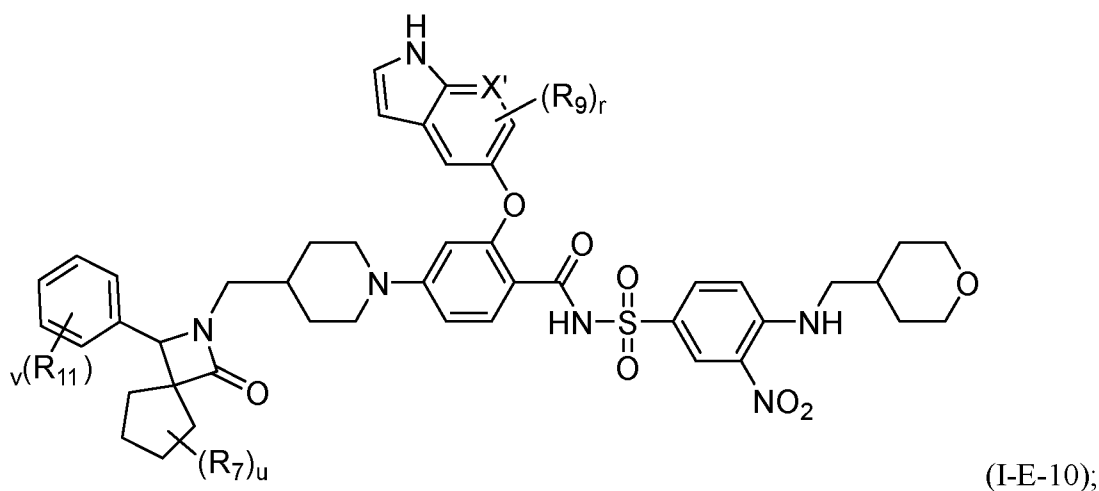
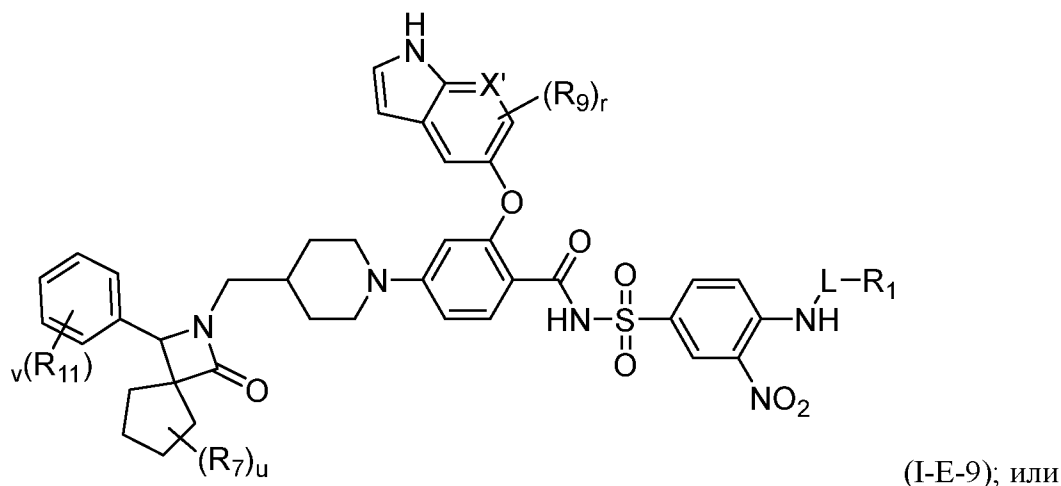
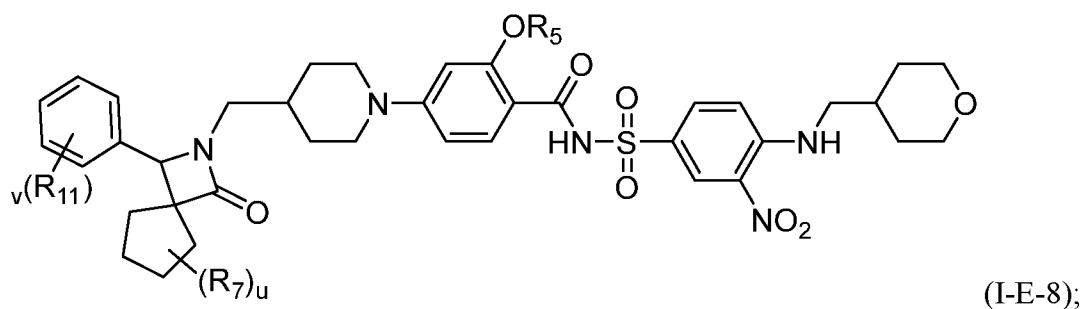
(I-E-5);



(I-E-6);



(I-E-7);



и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где X' выбран из N и CH, а r, u и v представляют собой целые числа в каждом случае, каждый из которых независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-1).

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-2).

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-3).

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-4).

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-5).

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-6).

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-7).

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-8).

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-9).

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E-10).

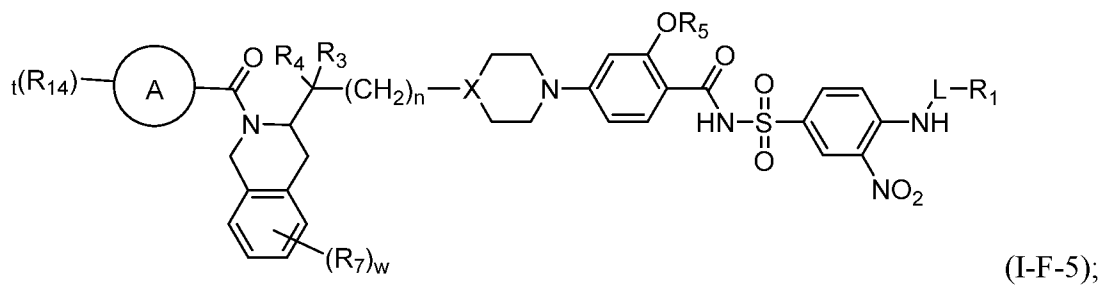
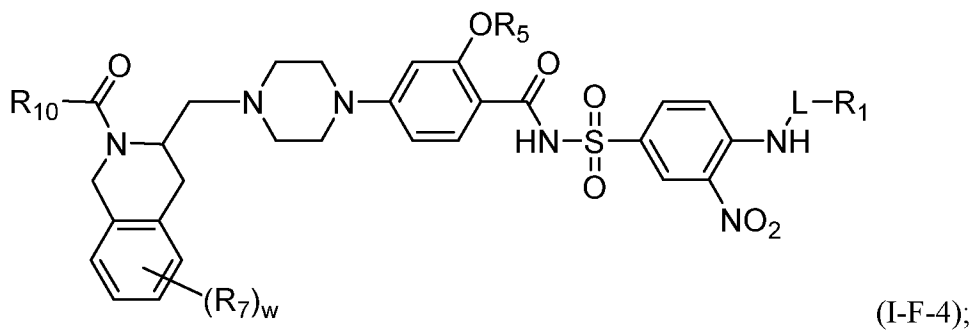
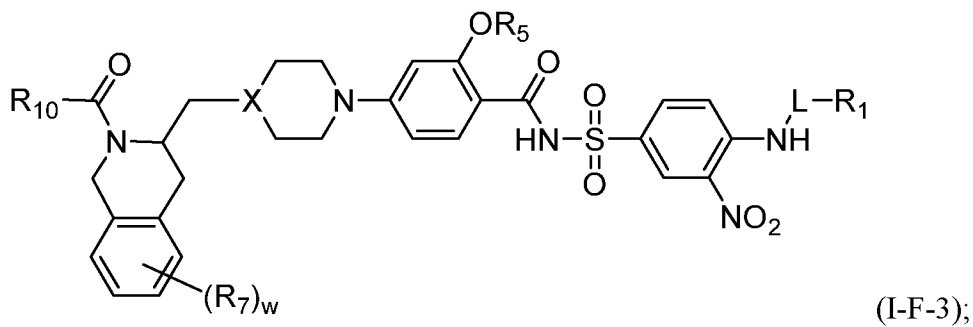
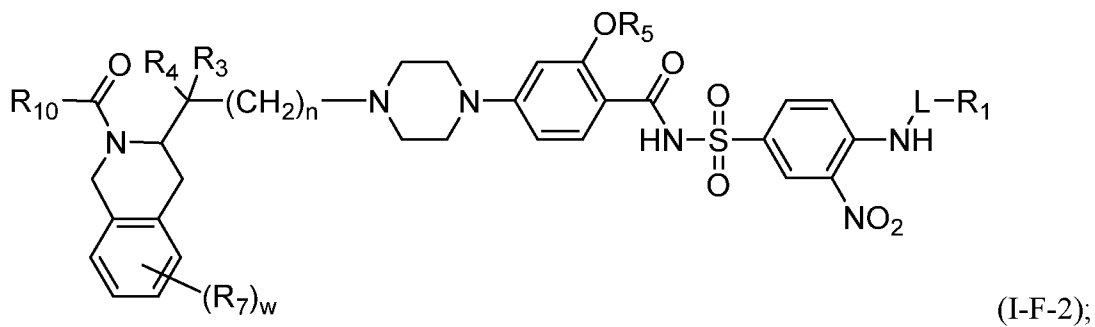
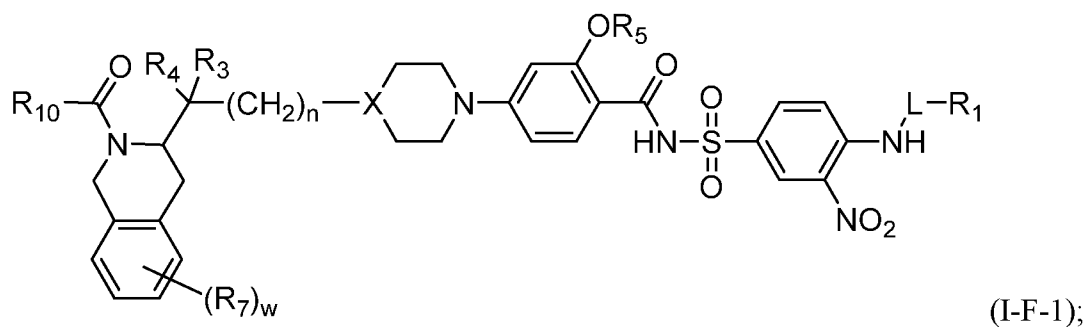
[0103] В некоторых вариантах реализации X' представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X' представляет собой СН.

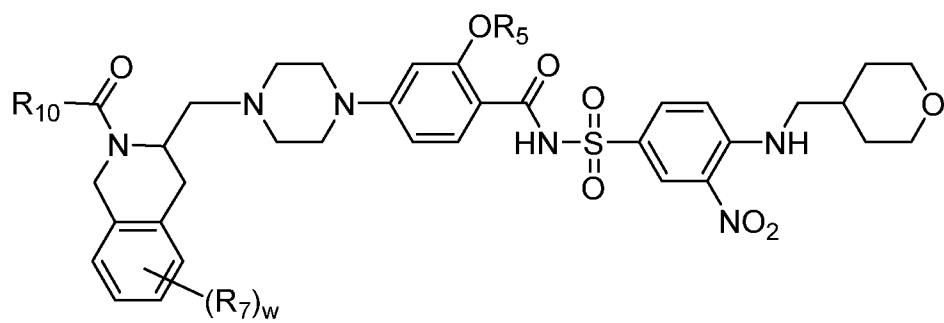
[0104] В некоторых вариантах осуществления g равно 0. В некоторых вариантах осуществления g равно 1. В некоторых вариантах осуществления g равно 2. В некоторых вариантах осуществления g равно 3. В некоторых вариантах осуществления g равно 4. В некоторых вариантах осуществления g равно 5.

[0105] В некоторых вариантах осуществления u равно 0. В некоторых вариантах осуществления u равно 1. В некоторых вариантах осуществления u равно 2. В некоторых вариантах осуществления u равно 3. В некоторых вариантах осуществления u равно 4. В некоторых вариантах осуществления u равно 5.

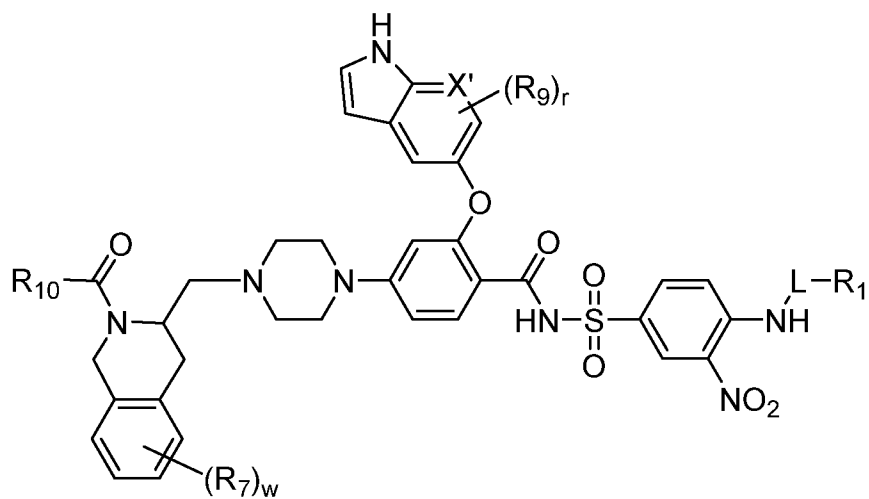
[0106] В некоторых вариантах осуществления v равно 0. В некоторых вариантах осуществления v равно 1. В некоторых вариантах осуществления v равно 2. В некоторых вариантах осуществления v равно 3. В некоторых вариантах осуществления v равно 4. В некоторых вариантах осуществления v равно 5.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-1), (I-F-2), (I-F-3), (I-F-4), (I-F-5), (I-F-6), (I-F-7), (I-F-8), или (I-F-9):

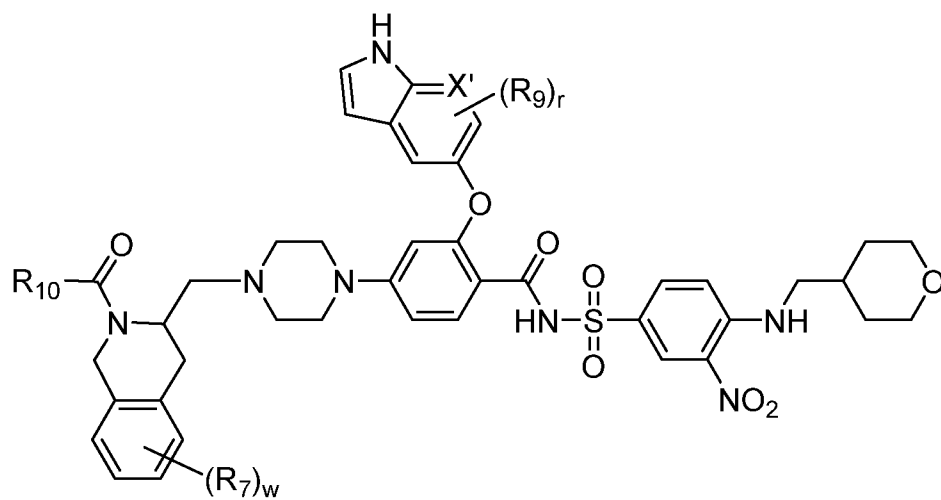




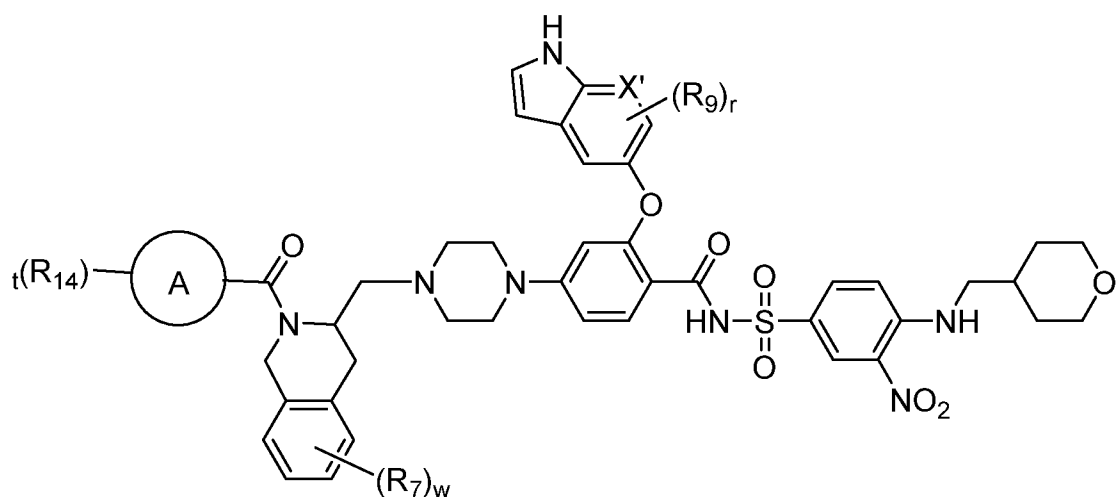
(I-F-6);



(I-F-7);



(I-F-8); или



(I-

F-9);

и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где X' выбран из N и CH, r, w и t представляют собой целые числа в каждом случае, каждый из которых независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, а кольцо A выбрано из C₃-C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-1).

[0109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-2).

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-3).

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-4).

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-5).

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-6).

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-7).

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-8).

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-F-9).

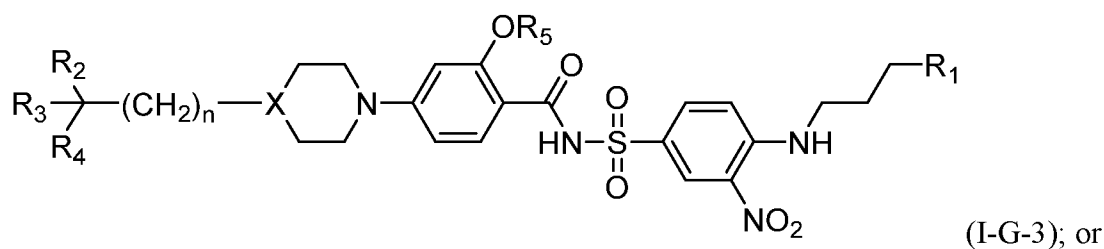
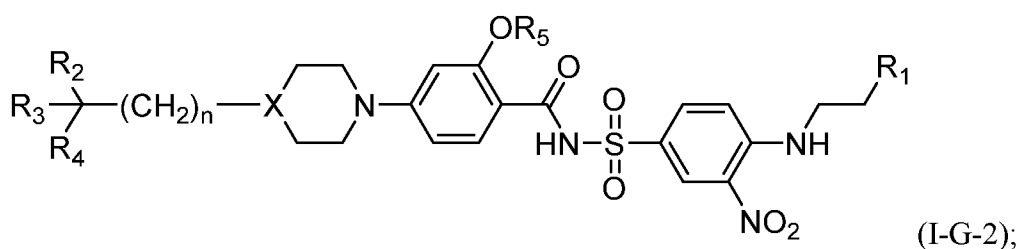
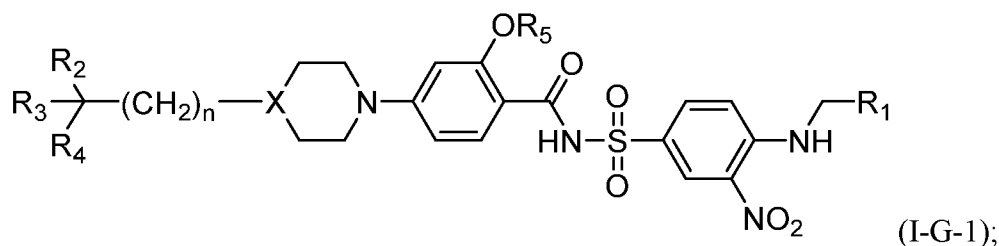
[0117] В некоторых вариантах реализации X' представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X' представляет собой CH.

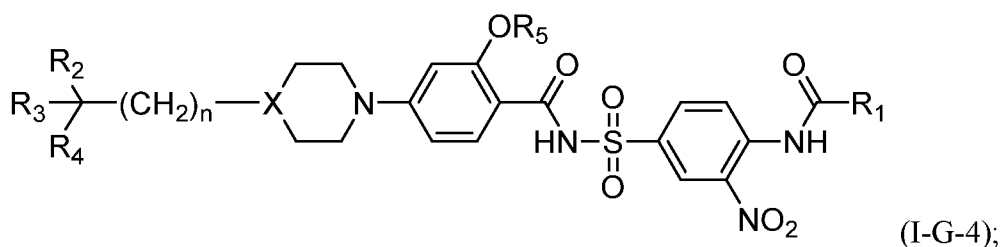
[0118] В некоторых вариантах осуществления г равно 0. В некоторых вариантах осуществления г равно 1. В некоторых вариантах осуществления г равно 2. В некоторых вариантах осуществления г равно 3. В некоторых вариантах осуществления г равно 4. В некоторых вариантах осуществления г равно 5.

[0119] В некоторых вариантах осуществления w равно 0. В некоторых вариантах осуществления w равно 1. В некоторых вариантах осуществления w равно 2. В некоторых вариантах осуществления w равно 3. В некоторых вариантах осуществления w равно 4. В некоторых вариантах осуществления w равно 5.

[0120] В некоторых вариантах осуществления x равно 0. В некоторых вариантах осуществления x равно 1. В некоторых вариантах осуществления x равно 2. В некоторых вариантах осуществления x равно 3. В некоторых вариантах осуществления x равно 4. В некоторых вариантах осуществления x равно 5.

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-G-1), (I-G-2), (I-G-3), или (I-G-4):





и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

[0122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-G-1).

[0123] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-G-2).

[0124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-G-3).

[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-G-4).

[0126] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH.

[0127] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C₁-C₆ алкиленил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой метиленил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой этиленил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой пропиленил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂C(CH₃)₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C₂-C₆ алкениленил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C₂-C₆ алкиниленил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(O)NR_L-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NR_L-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-.

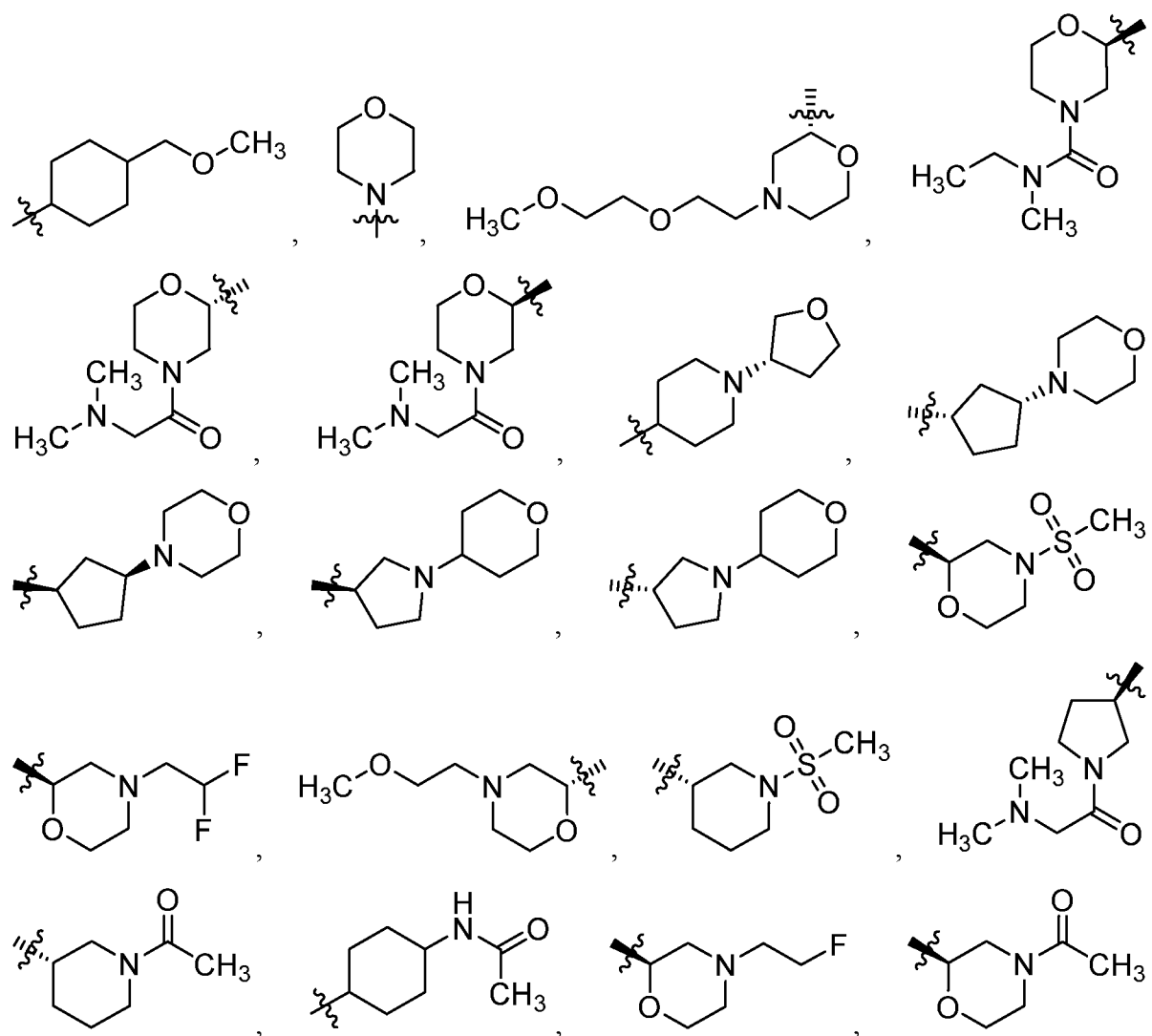
[0128] В некоторых вариантах осуществления R_L представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_L представляет собой C₁-C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления R_L представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_L

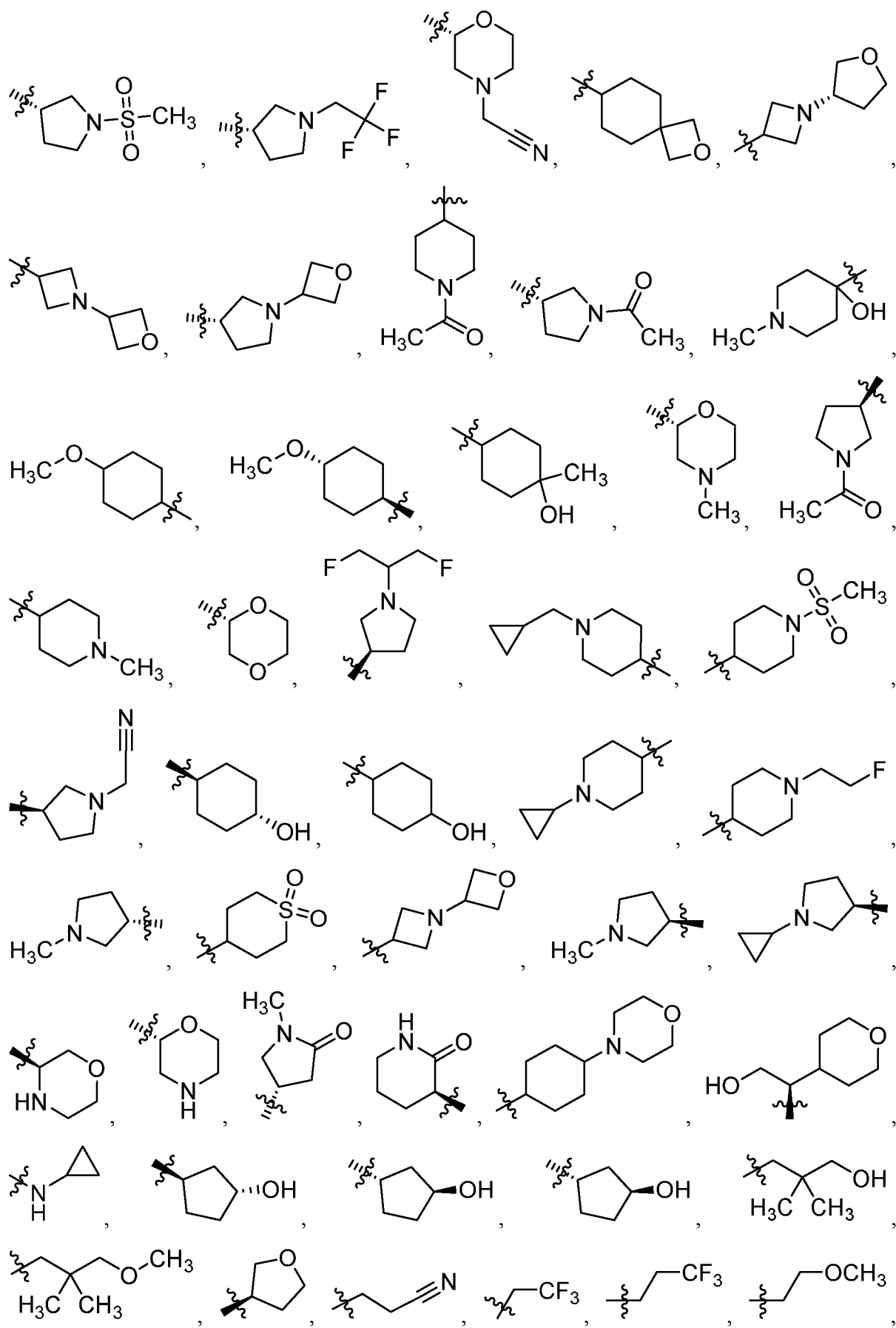
представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_L представляет собой пропил.

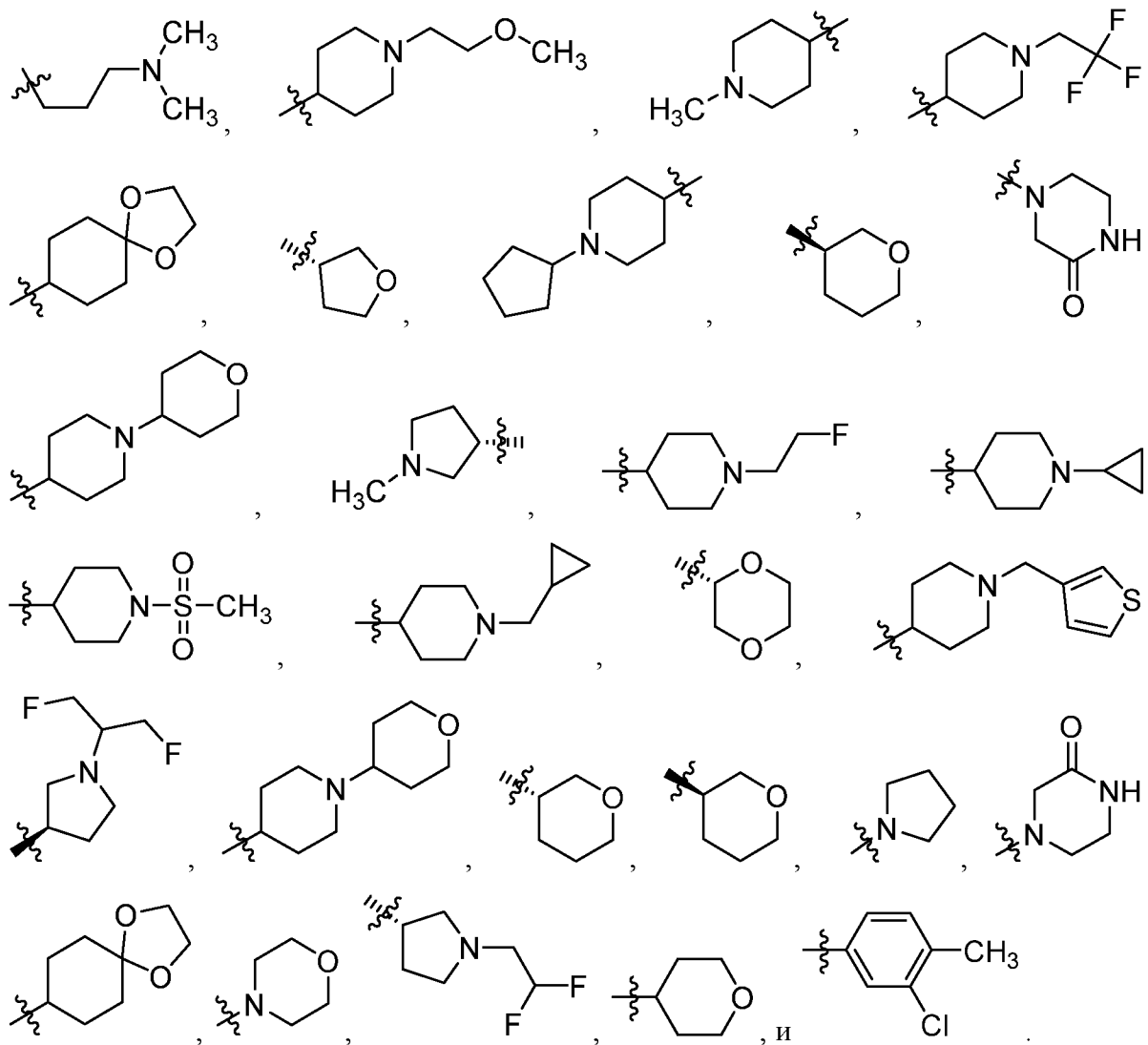
[0129] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-N(R_6)_2$, а L не представляет собой $-NR_L-$ или $-O-$. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O , замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиранил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиранил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой диоксанил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой диоксанил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиперидинил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой

пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пирролидинил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиперазинил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой морфолинил, замещенный одним или несколькими R_6 . В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R_6 .

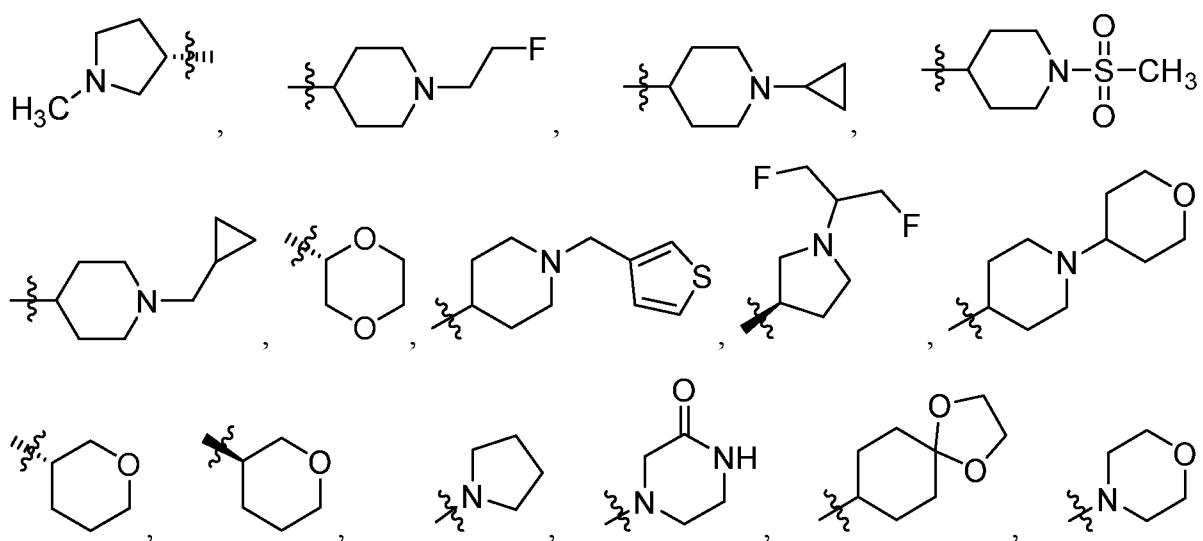
[0130] В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

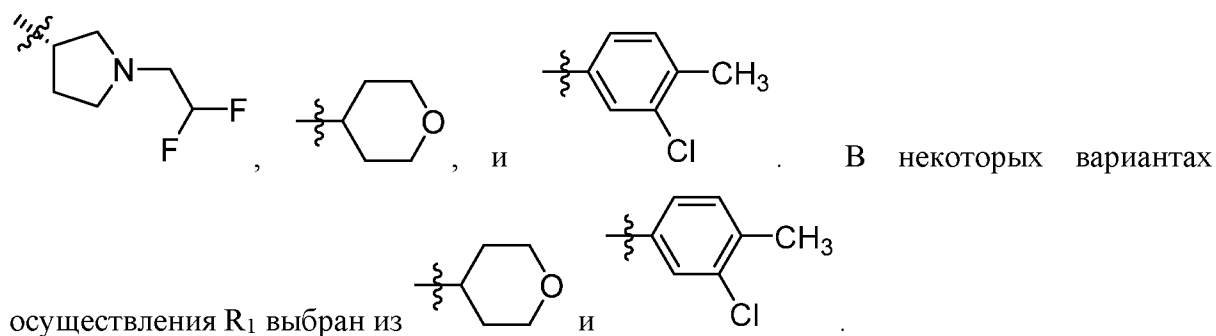




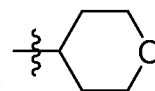


[0131] В некоторых вариантах осуществления R₁ выбран из -CF₃, -N(CH₃)₂,

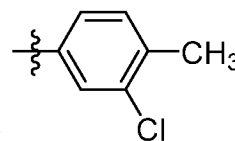




[0132] В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



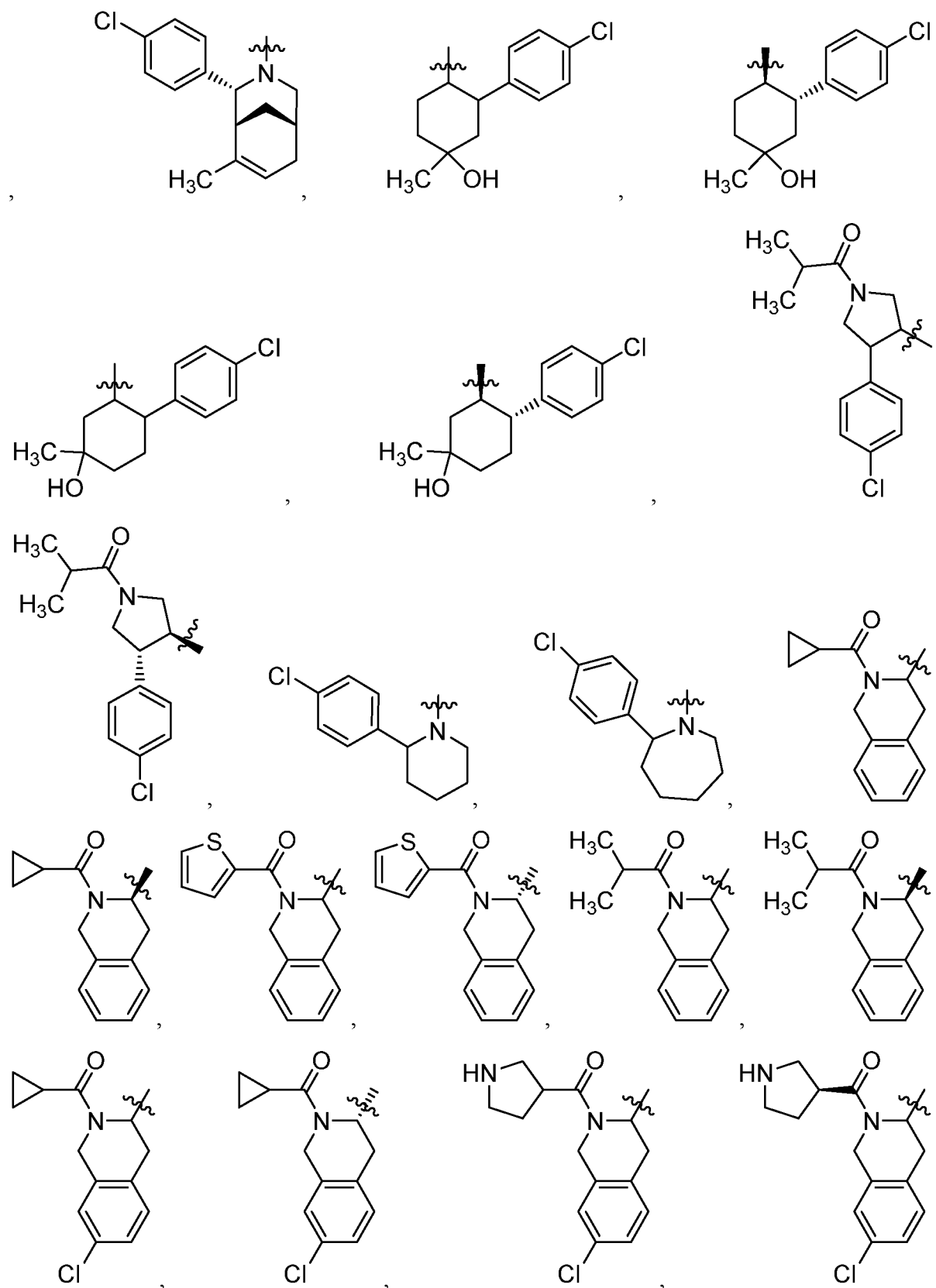
[0133] В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой

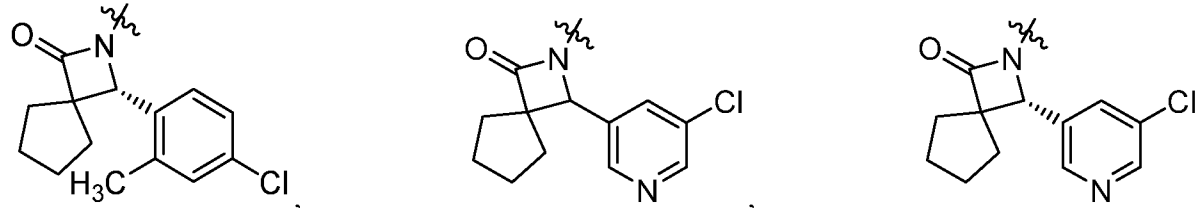
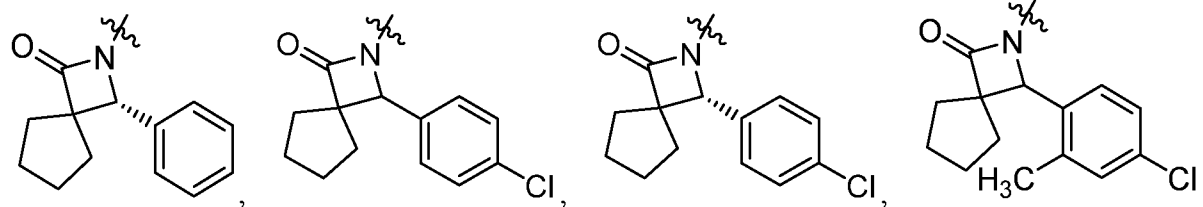
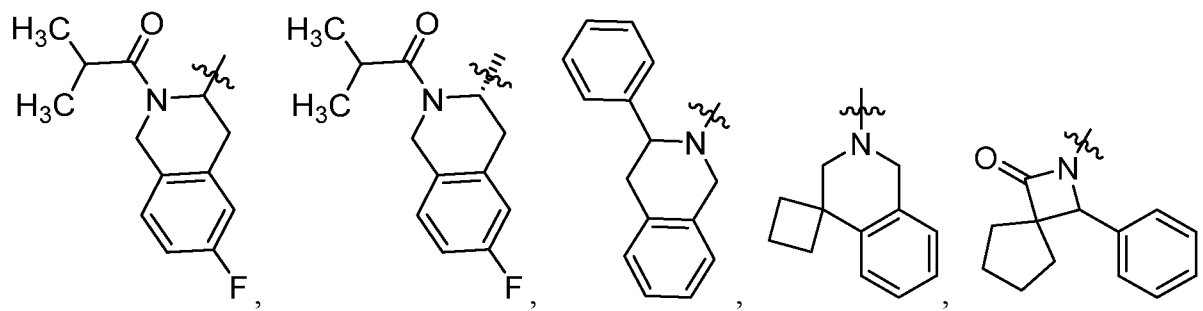
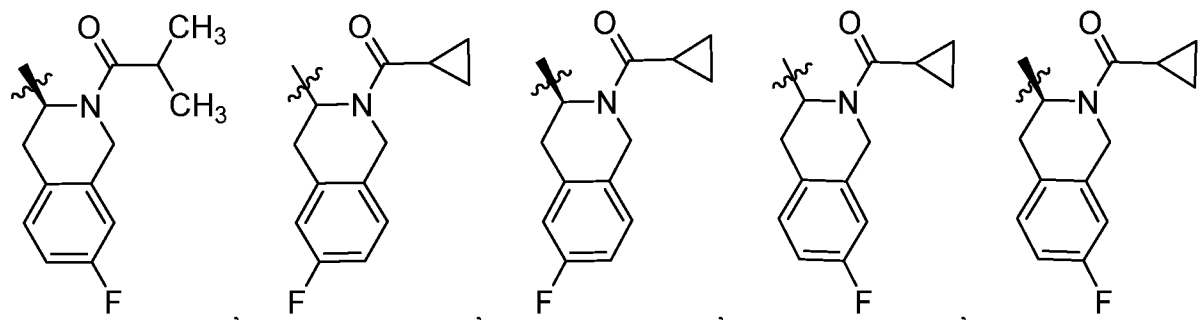
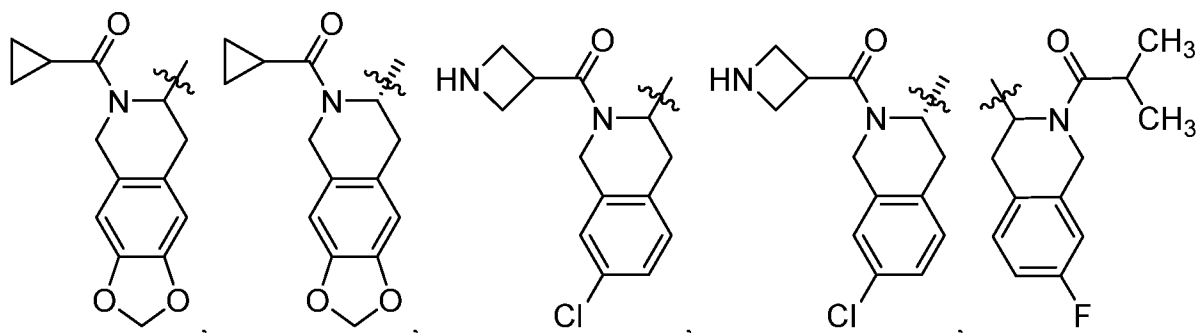
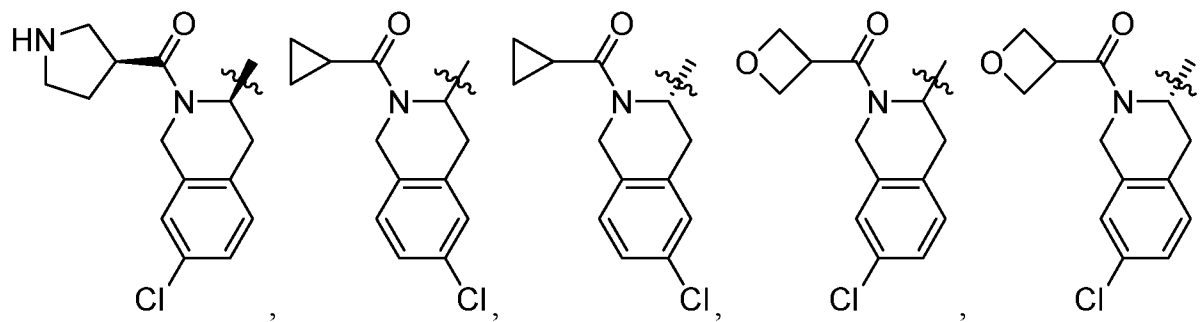


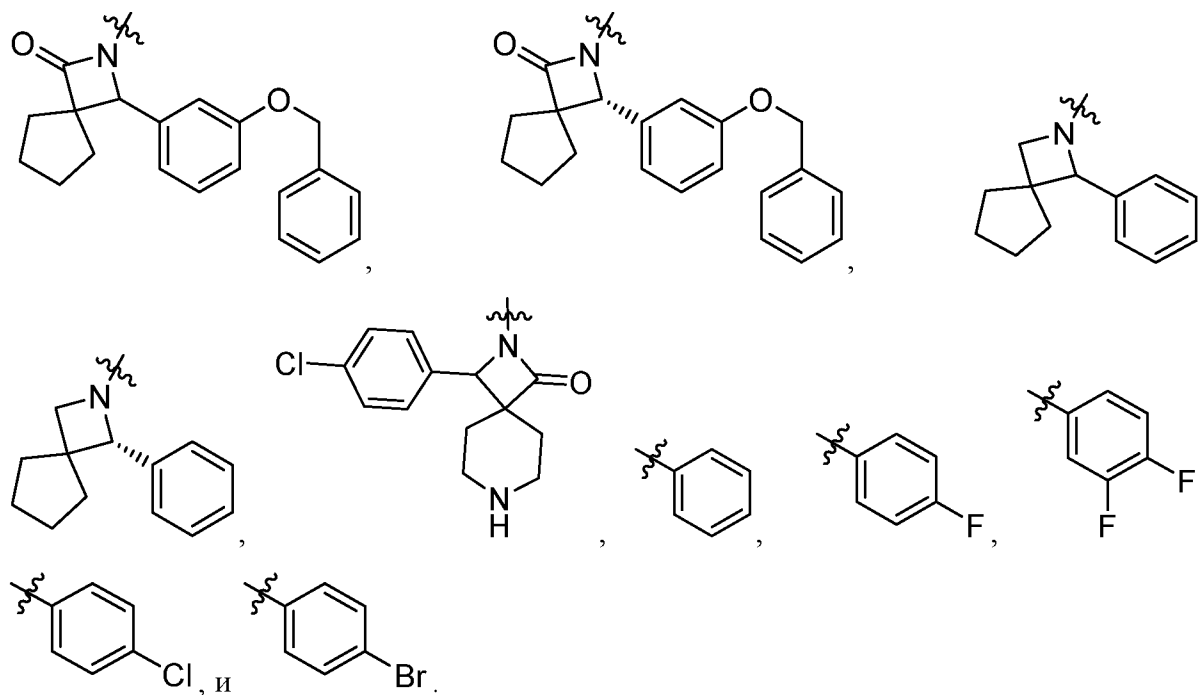
[0134] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_6 -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_6 -циклоалкил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкенил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкенил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_6 -циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_6 -циклоалкенил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой 3-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 3-15-членный гетероциклил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 3-15-членный гетероциклил, где гетероциклил является бициклическим. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой 3-15-членный гетероциклил, где гетероциклил представляет собой спироциклил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет

собой 8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 8-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой 8-членный гетероцикл, где гетероцикл является бициклическим и спироциклическим. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой 13-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 13-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 13-членный гетероцикл, где гетероцикл является трициклическим и спироциклическим. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 3-15-членный гетероцикл, а по меньшей мере один R_7 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 3-15-членный гетероцикл, и по меньшей мере один R_7 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 3-15-членный гетероцикл, и по меньшей мере два R_7 представляют собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R_7 . В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой 10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой 13-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой трициклический гетероарил.







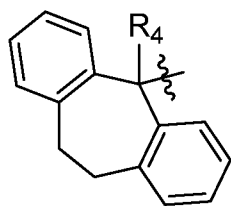


[0136] В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R_8 . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими R_8 .

[0137] В некоторых вариантах реализации R_2 и R_3 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_6 - C_{16} арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_7 .

[0138] В некоторых вариантах реализации R_2 и R_3 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_{15} -арила.

[0139] В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 вместе с атомом, к которому они



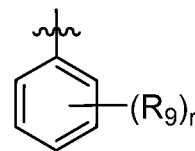
присоединены, объединяются, образуя

[0140] В некоторых вариантах реализации каждый из R_2 и R_3 представляет собой арил.

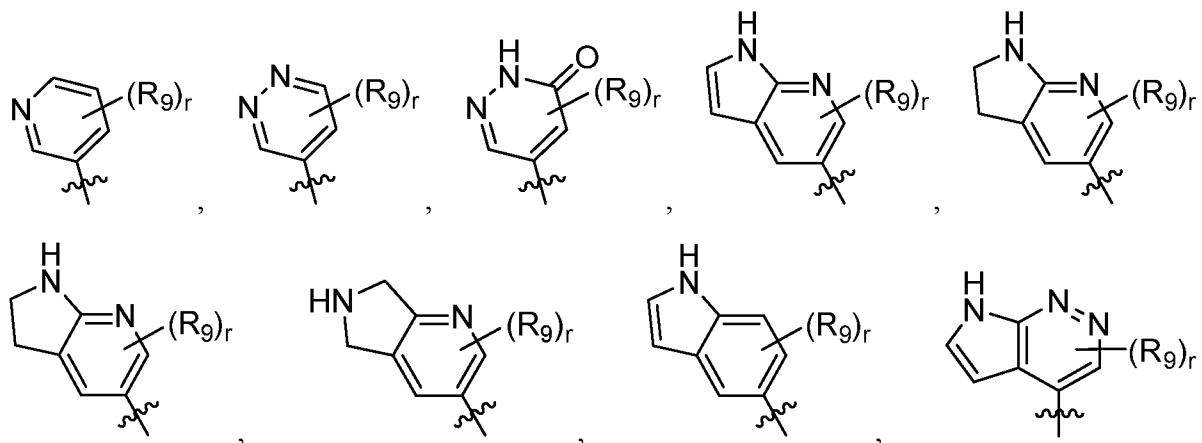
[0141] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой -OH.

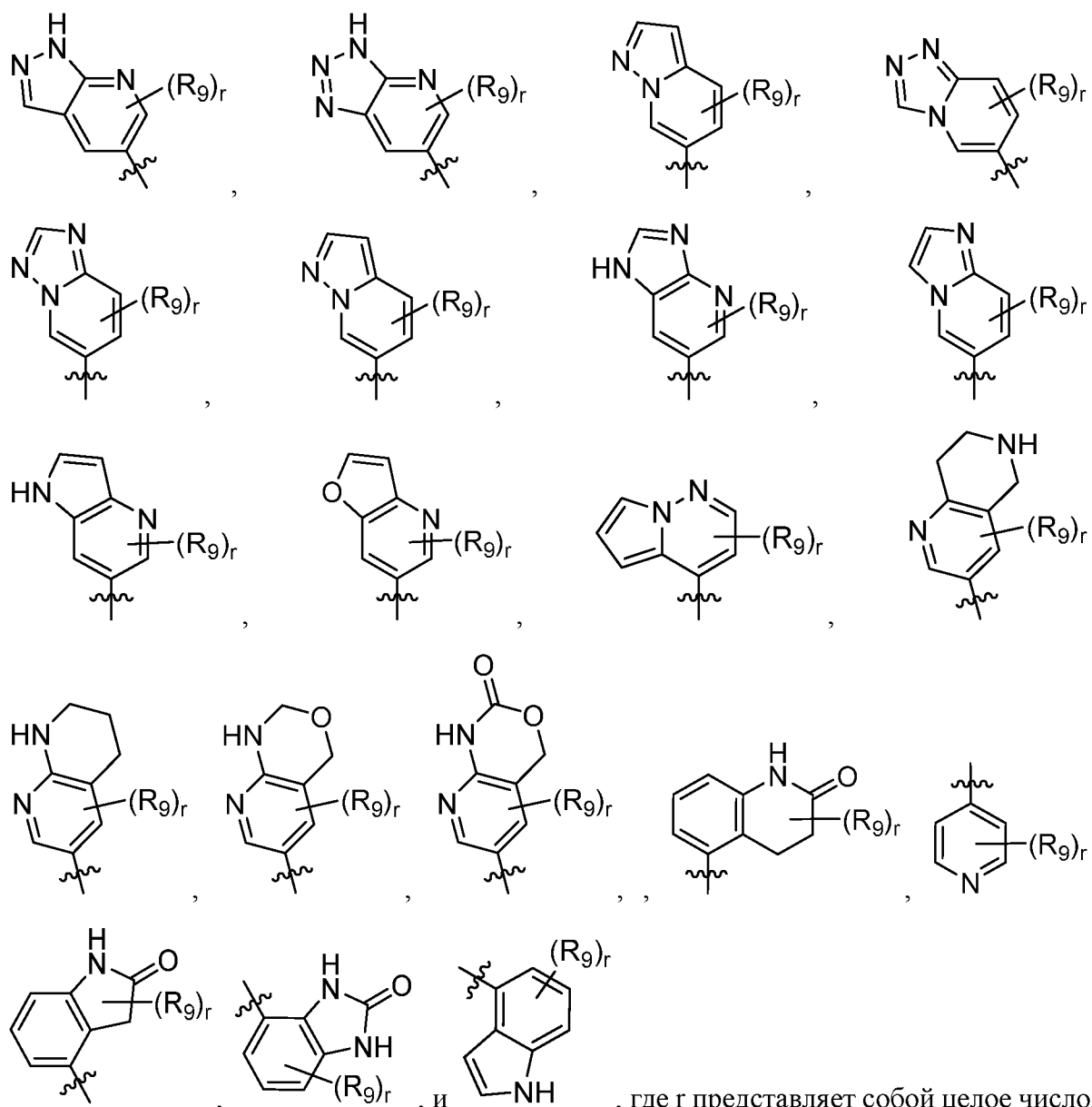
[0142] В некоторых вариантах реализации R_3 и R_4 представляют собой H.

[0143] В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R_9 . В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими R_9 . В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими R_9 . В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой 9-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой бициклический гетероарил.



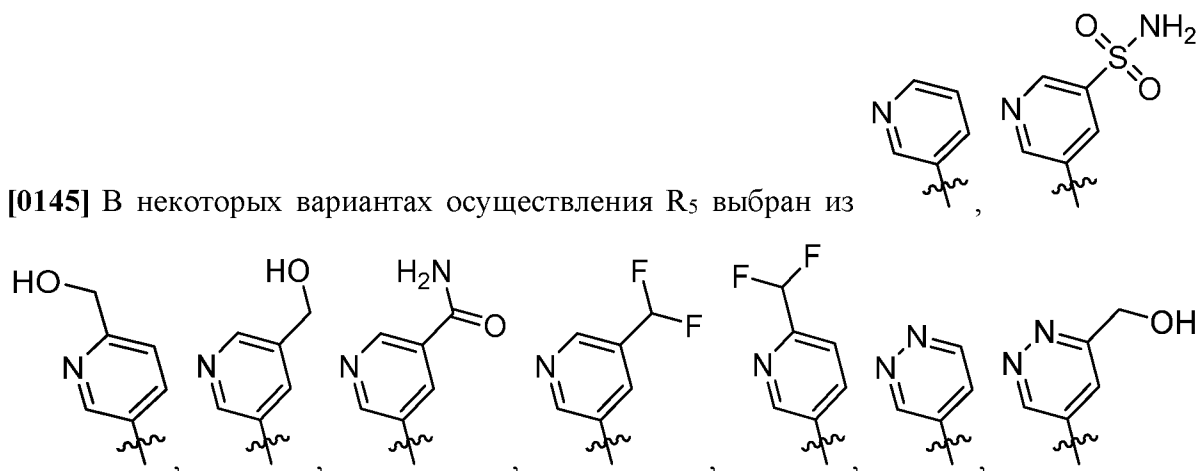
[0144] В некоторых вариантах осуществления R_5 выбран из

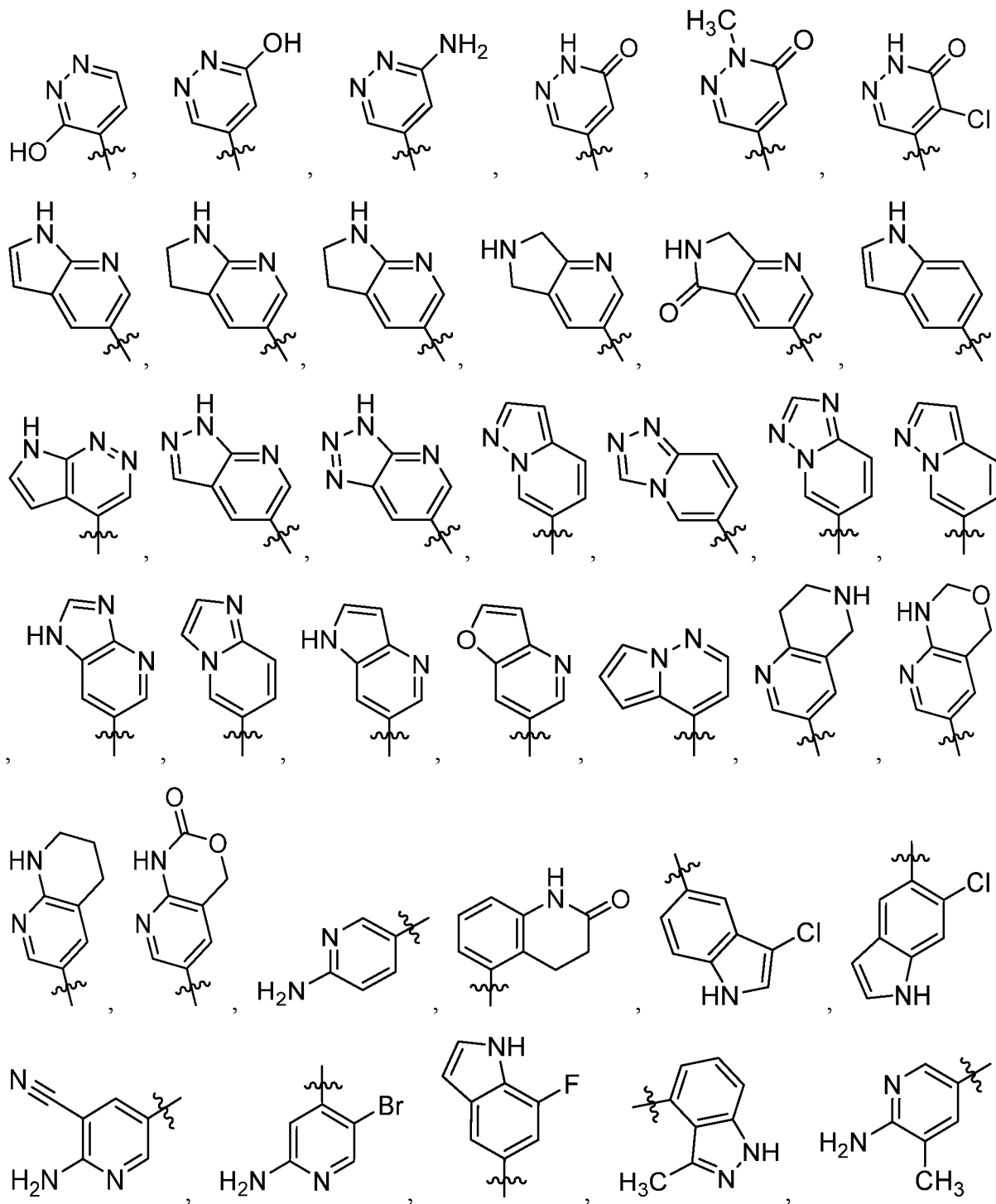


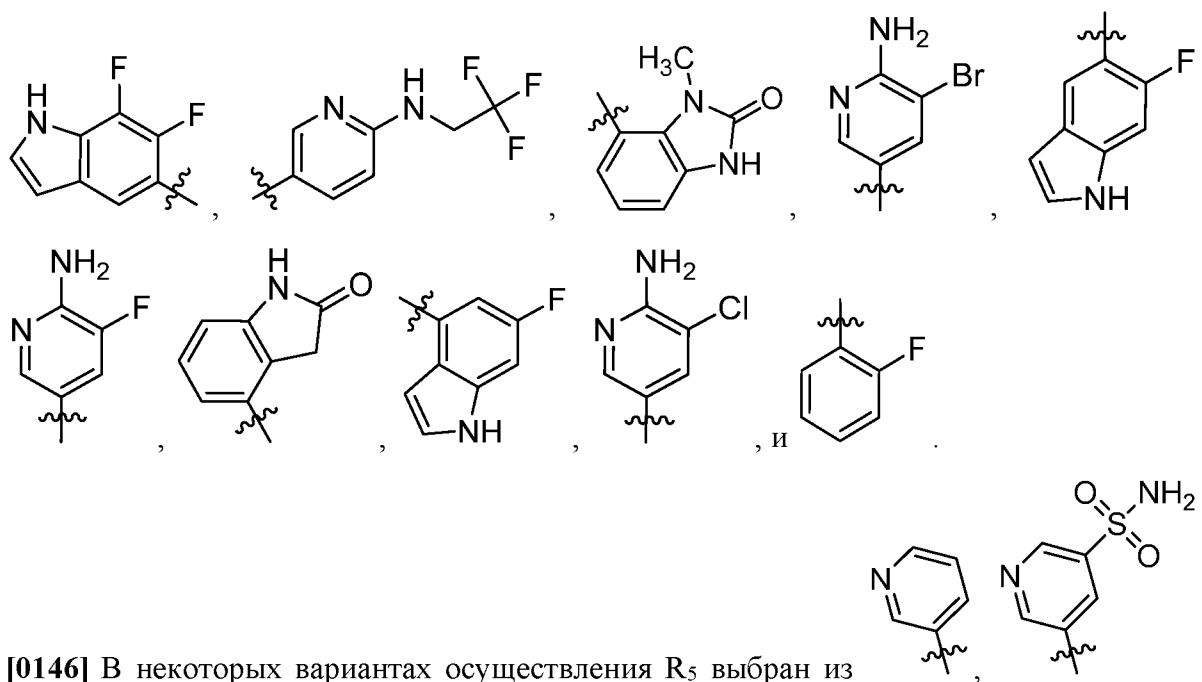


выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

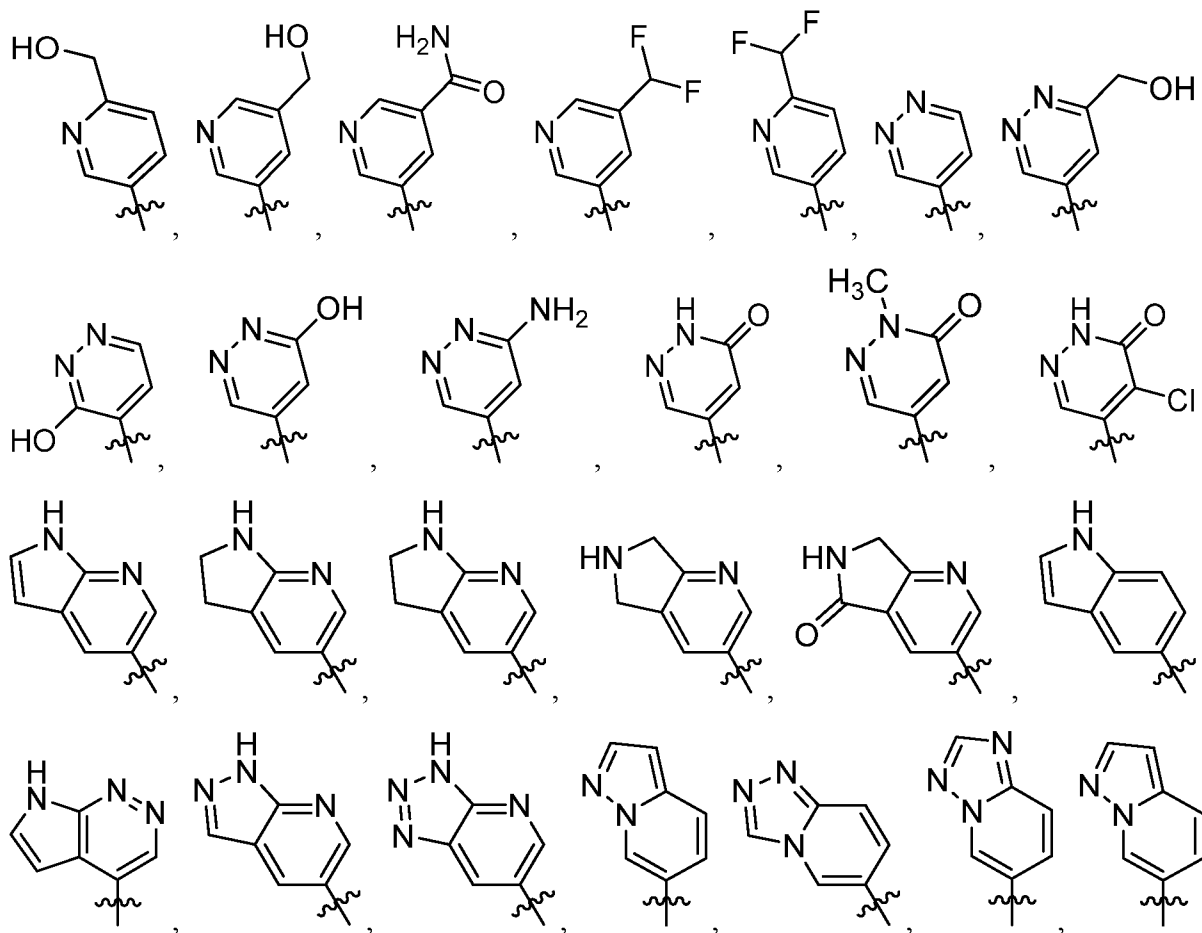
[0145] В некоторых вариантах осуществления R_5 выбран из

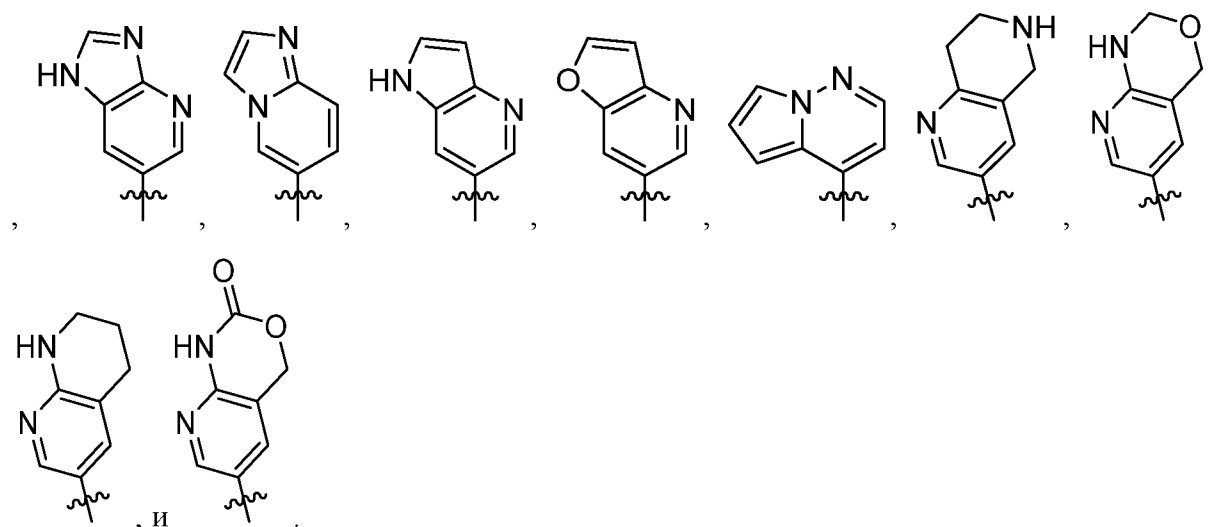




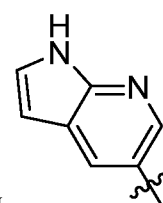


[0146] В некоторых вариантах осуществления R₅ выбран из

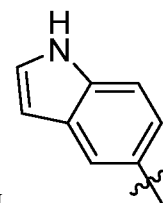




[0147] В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой



[0148] В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой



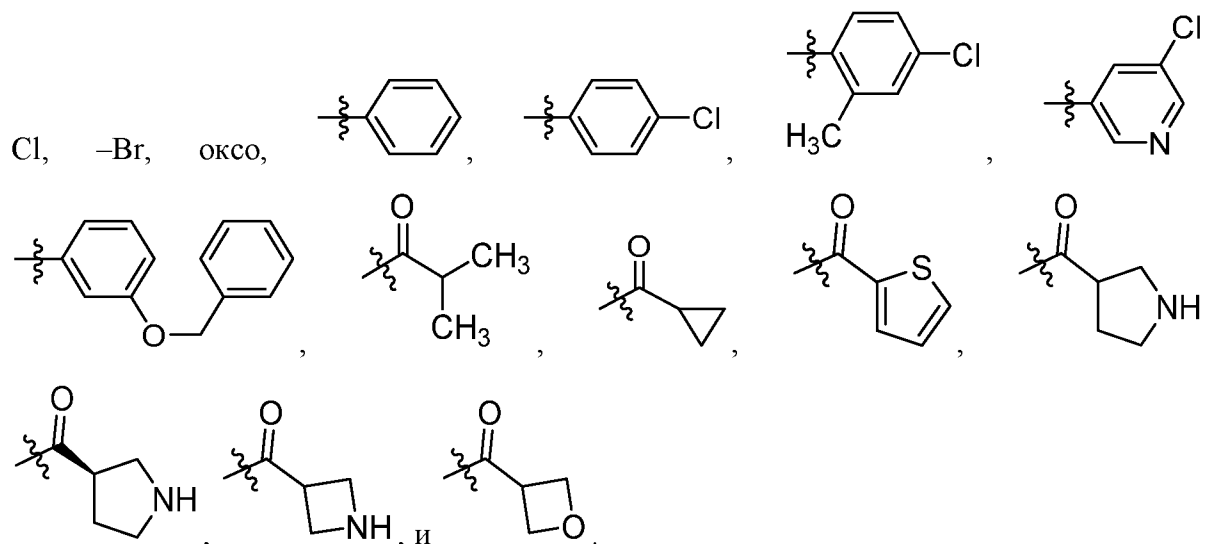
[0149] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой йод. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_6 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления по

представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими C_3-C_{10} циклоалкилами. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный циклопропилем. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими арилами. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими 3-10-членными гетероциклами. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гетероарилами. В некоторых вариантах реализации по крайней мере один R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими тиофенилами.

[0150] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой йод. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой $-C(O)R_{10}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_7 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере один R₇ представляет собой арил, замещенный одним или несколькими R₁₁. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₇ представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₇ представляет собой гетероарил, замещенный одним или несколькими R₁₁.

[0151] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₇ выбран из –F, –



[0152] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой йод. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R₈ представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₈ представляет собой –ОН.

осуществления по крайней мере один R₁₅ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₁₅ представляет собой C₃-C₁₀-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₁₅ представляет собой -(CH₂)_q-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₁₅ представляет собой 3-10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₁₅ представляет собой гетероарил.

[0160] В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2.

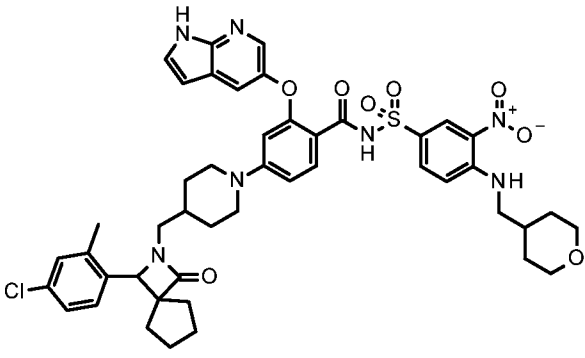
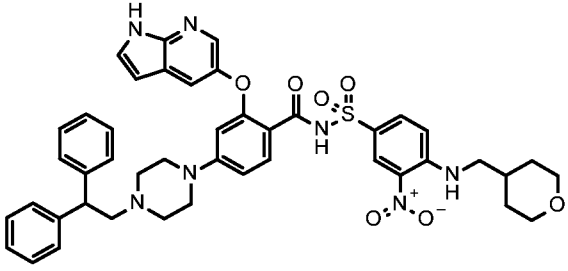
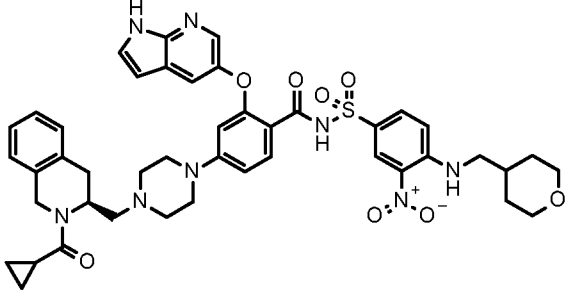
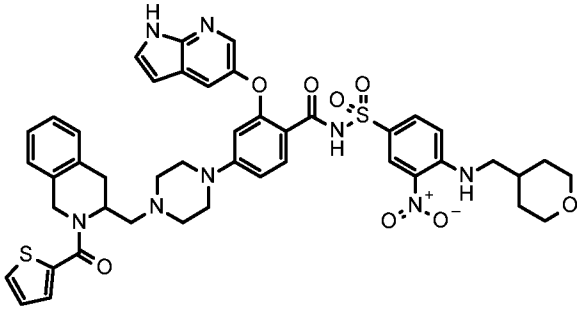
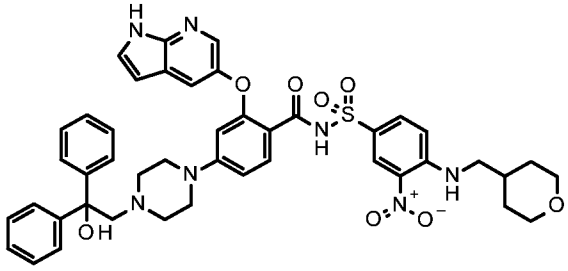
[0161] В некоторых вариантах осуществления o равно 0. В некоторых вариантах осуществления o равно 1. В некоторых вариантах осуществления o равно 2.

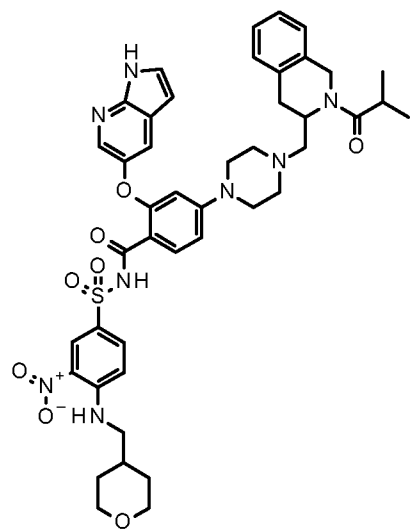
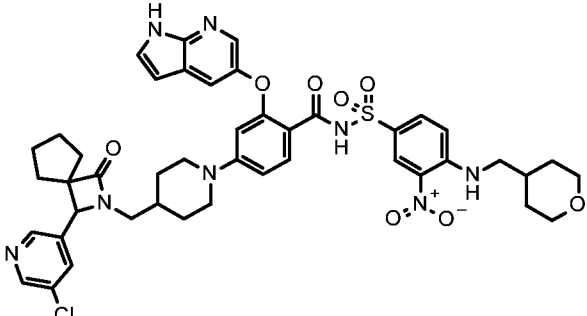
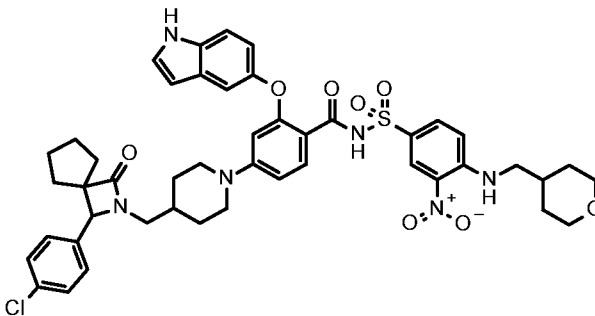
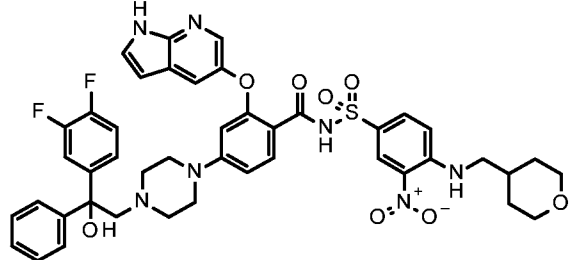
[0162] В некоторых вариантах осуществления r равно 0. В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 2.

[0163] В некоторых вариантах осуществления q равно 0. В некоторых вариантах осуществления q равно 1. В некоторых вариантах осуществления q равно 2.

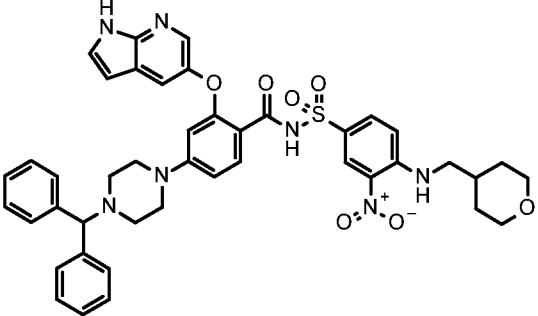
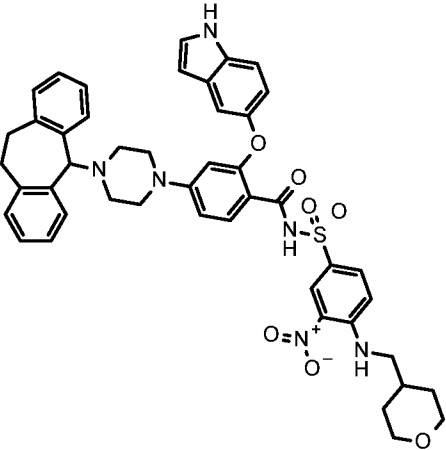
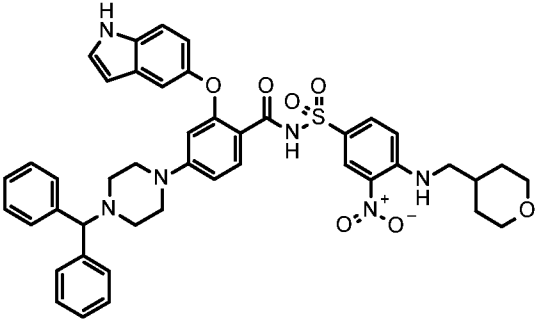
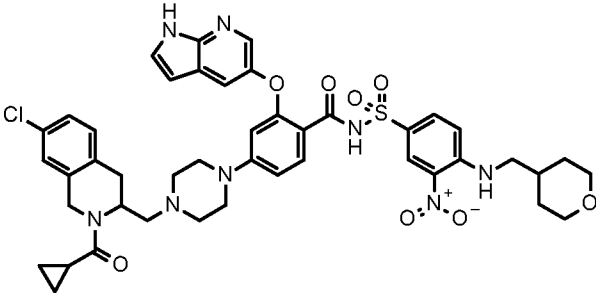
[0164] Неограничивающие иллюстративные соединения по настоящему изобретению включают:

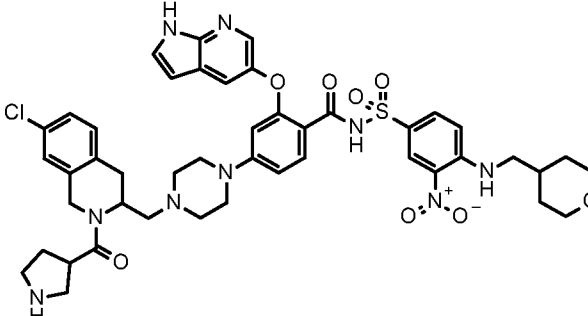
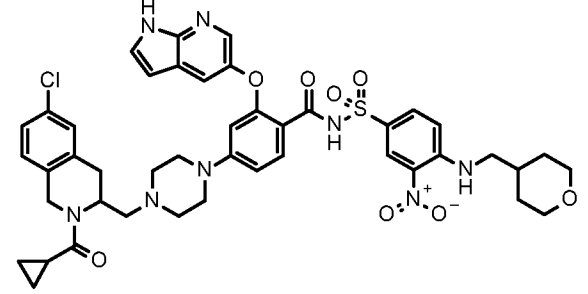
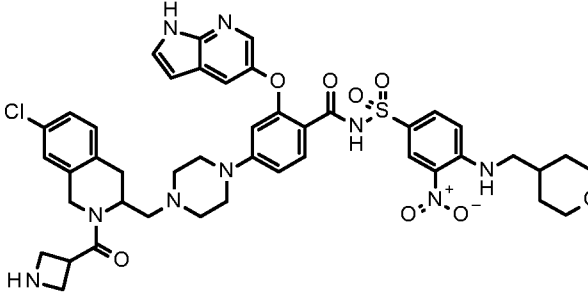
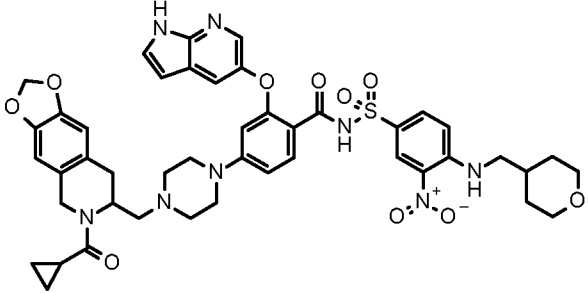
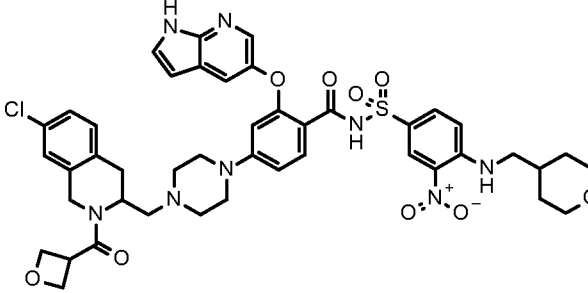
Соед. №	Структура	Название
1		4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
2		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-оксо-1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

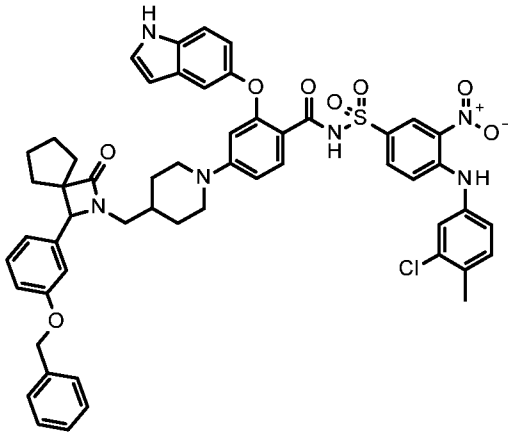
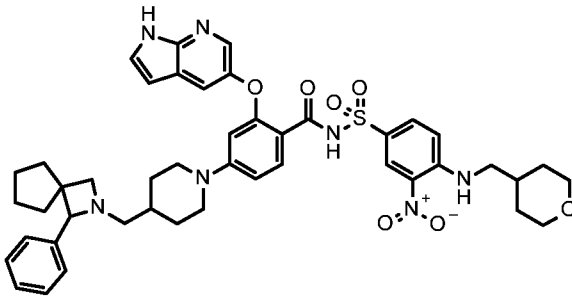
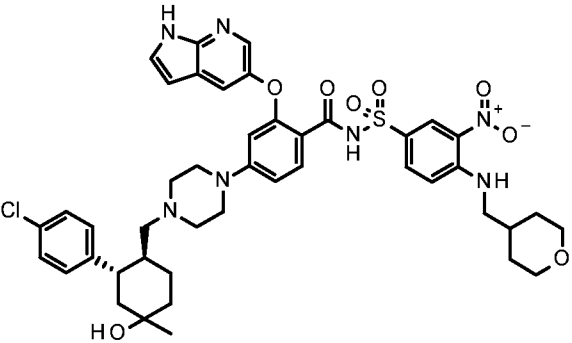
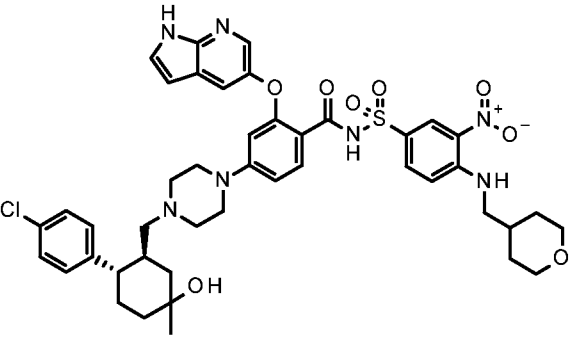
3		4-[4-[[1-(4-хлор-2-метил-фенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
4		4-[4-(2,2-дифенилэтил)пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
5		4-[4-[[(3 <i>S</i>)-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
6		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[2-(тиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид
7		4-[4-(2-гидрокси-2,2-дифенилэтил)пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид

8		<p>4-[4-[[2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
9		<p>4-[4-[[1-(5-хлор-3-пиридил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
10		<p>4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]-сульфонилбензамид</p>
11		<p>4-[4-[2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

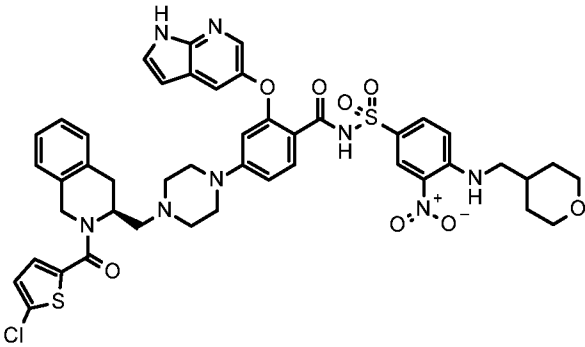
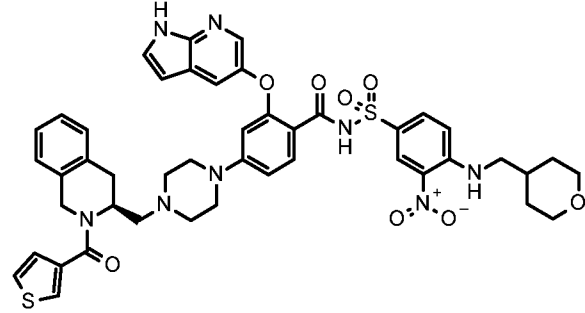
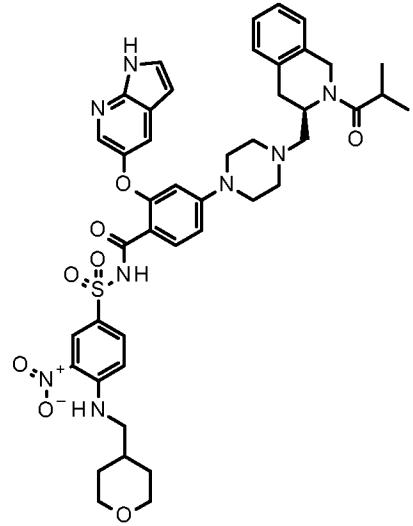
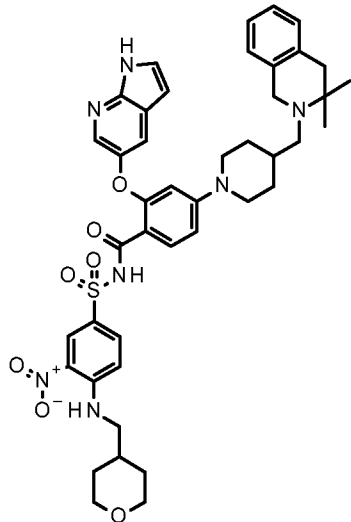
12		<p>4-[4-[(4-фторфенил)- фенилметил]пиперазин-1-ил]-2-(1H- индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4- (тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]- сульфонилбензамид</p>
13		<p>4-[4-[2-(3,4-дифторфенил)-2-фенил- этил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4- (тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]сульфонил-2 - (1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5- илокси)бензамид</p>
14		<p>4-[4-[(4-хлорфенил)- фенилметил]пиперазин-1-ил]-2-(1H- индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4- (тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]- сульфонилбензамид</p>
15		<p>4-[4-[1-(4- бромфенил)бутил]пиперазин-1-ил]- 2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро- 4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]- сульфонилбензамид</p>
16		<p>4-[4-[бис(4- фторфенил)метил]пиперазин-1-ил]- 2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро- 4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]- сульфонилбензамид</p>

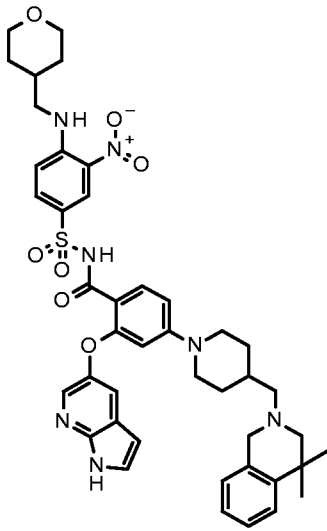
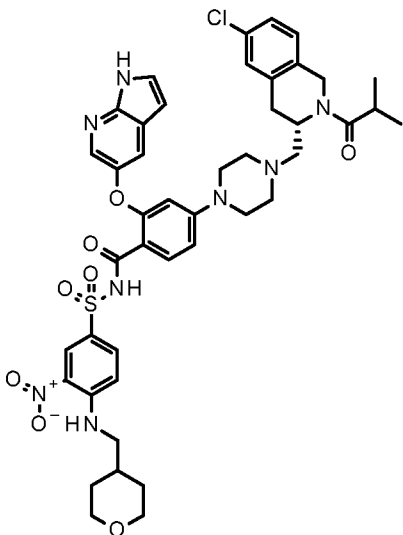
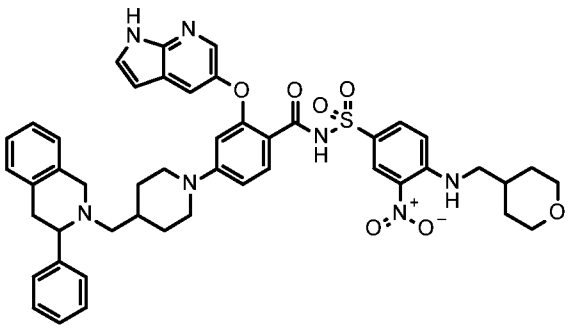
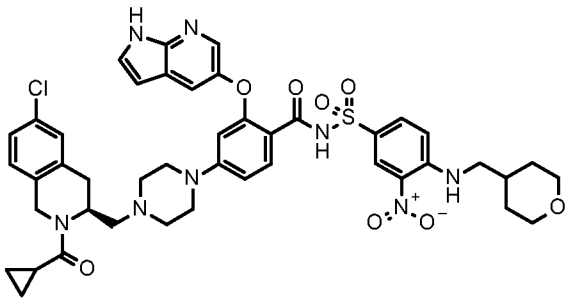
17		4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
18		2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-(2-трицикло[9.4.0.03,8]пентадека-1(11),3(8),4,6,12,14-гексаенил)пиперазин-1-ил]бензамид
19		4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]-сульфонилбензамид
20		4-[4-[[7-хлор-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

21		4-[4-[[7-хлор-2-(пирролидин-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
22		4-[4-[[6-хлор-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
23		4-[4-[[2-(азетидин-3-карбонил)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
24		4-[4-[[6-(циклопропанкарбонил)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-7-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
25		4-[4-[[7-хлор-2-(оксетан-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

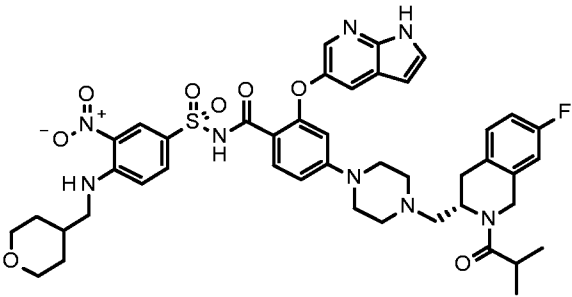
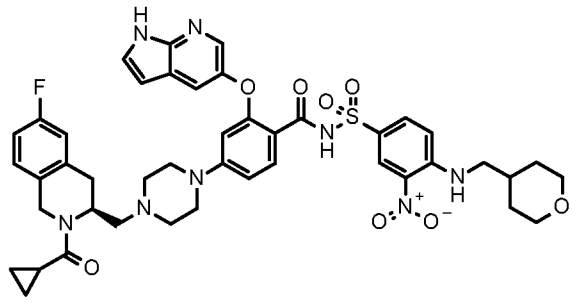
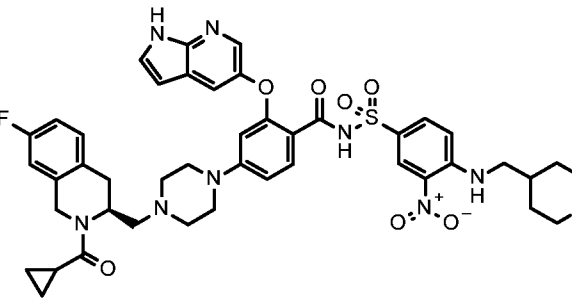
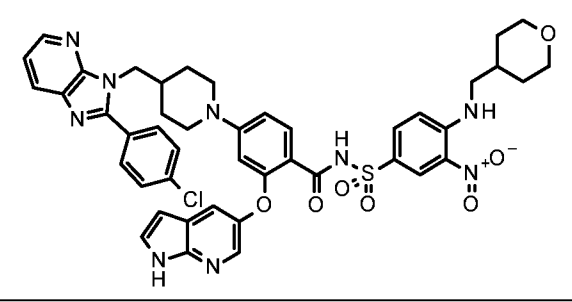
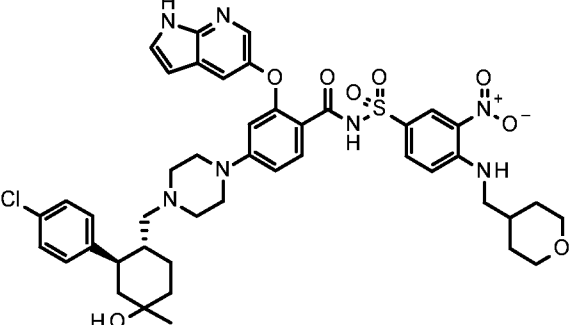
26		4-[4-[[1-(3-бензилоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(3-хлор-4-метил-анилино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид
27		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
28		4-[4-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
29		4-[4-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид

30		4-[4-[[[(3S,4S)-4-(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
31		4-[4-[[[(1S,6S)-6-(4-хлорфенил)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
32		N-(4-анилино-3-нитрофенил)сульфонил-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид
33		4-[4-[[[(3R)-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
34		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3R)-2-(тиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид

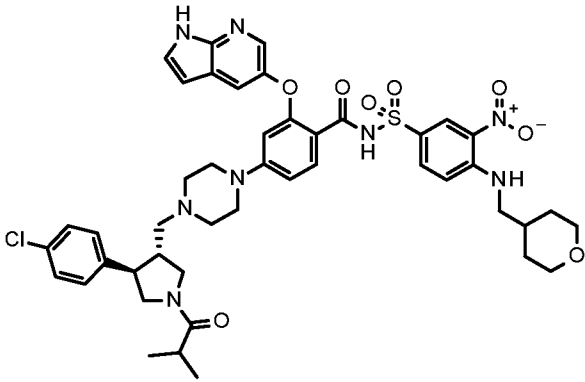
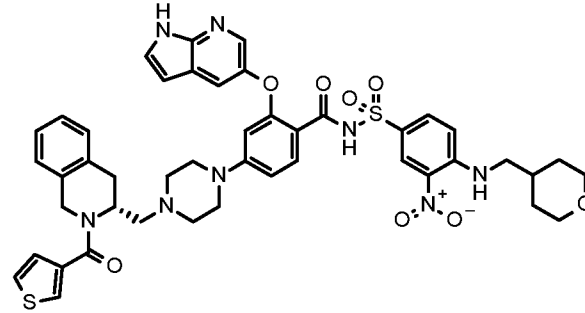
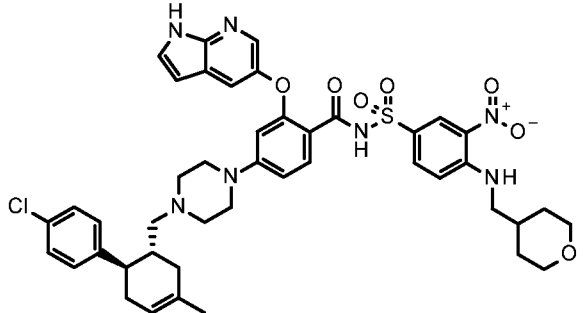
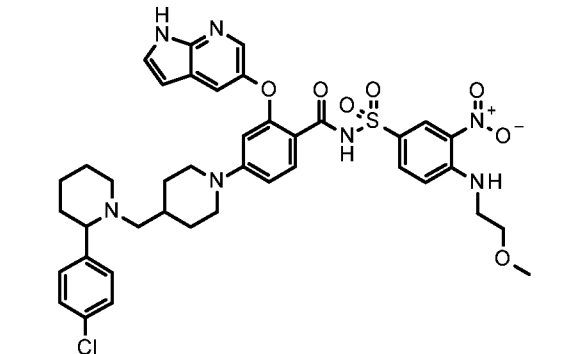
35		<p>4-[4-[[[(3S)-2-(5-хлортиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
36		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3S)-2-(тиофен-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид</p>
37		<p>4-[4-[[[(3R)-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
38		<p>4-[4-[(3,3-диметил-1,4-дигидроизохинолин-2-ил)метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

39		<p>4-[4-[(4,4-диметил-1,3-дигидроизохинолин-2-ил)метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
40		<p>4-[4-[[3<i>S</i>]-6-хлор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
41		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-фенил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
42		<p>4-[4-[[3<i>S</i>]-6-хлор-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

43		4-[4-[2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-2-фенил-этил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
44		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
45		4-[4-[[<i>(3S)</i> -6-фтор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
46		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)-4-[4-(спиро[1,3-дигидроизохинолин-4,1'-циклобутан]-2-илметил)-1-пиперидил]бензамид
47		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид

48		<p>4-[4-[[<i>(3S)</i>-7-фтор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-<i>N</i>-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
49		<p>4-[4-[[<i>(3S)</i>-2-(циклопропанкарбонил)-6-фтор-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-<i>N</i>-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
50		<p>4-[4-[[<i>(3S)</i>-2-(циклопропанкарбонил)-7-фтор-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-<i>N</i>-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
51		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-3-ил]метил]-1-пиперидил]-<i>N</i>-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
52		<p>4-[4-[[<i>(1R,2R)</i>-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-<i>N</i>-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

53		<p>4-[4-[[1R,2R)-2-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
54		<p>4-[4-[[1R,6R)-6-(4-хлорфенил)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
55		<p>4-[4-[[1R,4R,5R)-4-(4-хлорфенил)-6-метил-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
56		<p>4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
57		<p>4-[4-[[3S)-7-хлор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

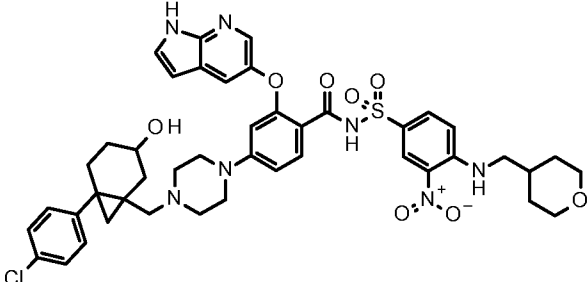
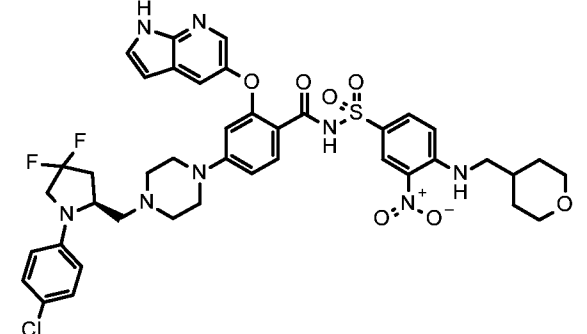
58		4-[4-[[[(3R,4R)-4-(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
59		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3R)-2-(тиофен-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид
60		4-[4-[[[(1R,6R)-6-(4-хлорфенил)-3-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
61		4-[4-[[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(2-метоксиэтиламино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

62		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(2-метоксиэтиламино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
63		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидрофуран-3-иламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
64		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-[[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]окси]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид</p>
65		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(1-метил-6-оксопиридазин-4-ил)окси-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид</p>

66		4-[4-[[<i>(2S)</i>]-1-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]- <i>N</i> -[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
67		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]- <i>N</i> -[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
68		4-[4-[[<i>(1R,2R,3R,4S)</i>]-3-(4-хлорфенил)-2-бицикло[2.2.1]гепт-5-енил]метил]пиперазин-1-ил]- <i>N</i> -[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
69		4-[4-[[<i>(2S)</i>]-2-[[<i>(1S,3R)</i>]-3-[[4-хлорфенил]метил]циклопентил]-пропил]пиперазин-1-ил]- <i>N</i> -[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
70		4-[4-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-хлорфенил)-6-оксо-3-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]- <i>N</i> -[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид

71		<p>4-[4-[[[(1R,6S)-6-(4-хлорфенил)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
72		<p>4-[4-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метил-6-оксо-3-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
73		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(3-морфолинопропиламино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
74		<p>4-[4-[[[(1S,2S,4S)-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

75		4-[4-[[[(1S,6S)-6-(4-хлорфенил)-3,4-диметилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
76		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[3-нитро-4-[[[тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил]амино]фенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
77		4-[4-[[[(1R,6R)-6-(4-хлорфенил)-3-оксонорктан-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
78		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[[[(3S)-2-(пирролидин-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
79		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-[[1,1-диоксотиап-4-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

80		4-[4-[[6-(4-хлорфенил)-3-гидроксиноксидан-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
81		4-[4-[[<i>(2S)</i> -1-(4-хлорфенил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид

и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

[0165] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль.

[0166] Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может быть в конфигурации *E* или *Z*. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Все таутомерные формы также включены.

[0167] Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амидного или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

[0168] Соединения по изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем изобретения входят как *цис*-, так и *транс*-формы, а

также их смеси. каждое раскрытое здесь соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут быть в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

[0169] Диастереомерные смеси можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений по изобретению могут быть атропоизомерами (например, замещенными биарилами) и рассматриваются как часть этого изобретения. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки ВЭЖХ.

[0170] Также возможно, что соединения по изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в изобретение.

[0171] Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода при различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в рамках настоящего изобретения, как являются позиционными изомерами (такими как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем изобретения входят как *цис*-, так и *транс*-формы, а также их смеси. Также, например, все кето-енольная и имин-енаминовая формы

соединений включены в изобретение. Индивидуальные стереоизомеры соединений изобретения могут, например, практически не содержать других изомеров или могут быть смешанными, например, в виде рацематов или с все другие или другие выбранные стереоизомеры. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь конфигурацию S или R, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974 года. Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т.п. в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематы или пролекарства соединений по изобретению.

[0172] Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы в данном документе включает ссылку на его соли, если не указано иное.

[0173] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами белков BCL-2. В одном варианте соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами белков BCL-2. В другом варианте осуществления белки BCL-2 представляют собой изоформу 1. В другом варианте осуществления белки BCL-2 представляют собой изоформу 2.

[0174] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) являются селективными ингибиторами белков BCL-2.

[0175] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) являются двойными ингибиторами белков BCL-2/BCL-xL.

[0176] Изобретение относится к соединениям, описанным в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, а также фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, их пролекарства, стереоизомеры или таутомеры.

Метод синтеза соединений

[0177] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, включая стандартную химию. Подходящие синтетические пути показаны на схемах, приведенных ниже.

[0178] Соединения формулы (I) могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как указано частично в следующих схемах синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами манипулируют в соответствии со стандартными методами органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, которые хорошо известны специалистам в данной области. На основании выбора, а также условий и порядка реакций специалисты в данной области поймут, существует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает как возможные стереоизомеры (если не указано иное в синтезе), так и включает не только рацемические соединения, но также и индивидуальные энантимеры и/или диастереомеры. Когда желательно соединение в виде отдельного энантиомера или диастереомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разрешение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, «Стереохимия органических соединений» Э. Л. Элиэля, С. Х. Вилена и Л. Н. Мандера (Wiley-Interscience, 1994).

[0179] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Получение соединений

[0180] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими способами, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать, следуя стадиям, описанным на общих схемах A-F,

которые включают различные последовательности сборки промежуточных соединений или соединений формул I и I'. Исходные материалы либо имеются в продаже, либо производятся с помощью известных процедур, описанных в литературе, или как показано ниже.

Схема А

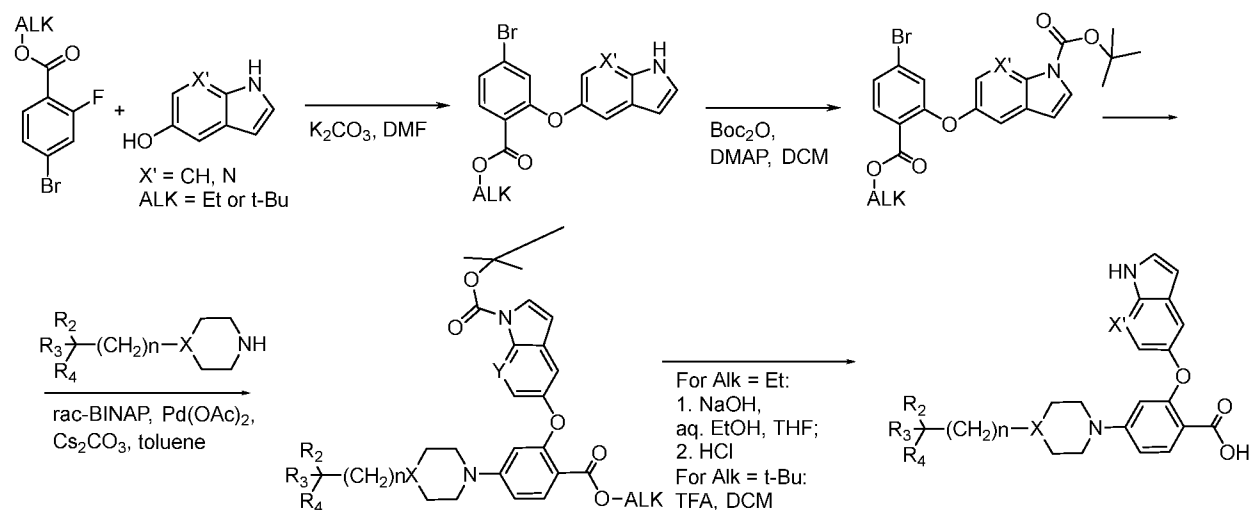


Схема В

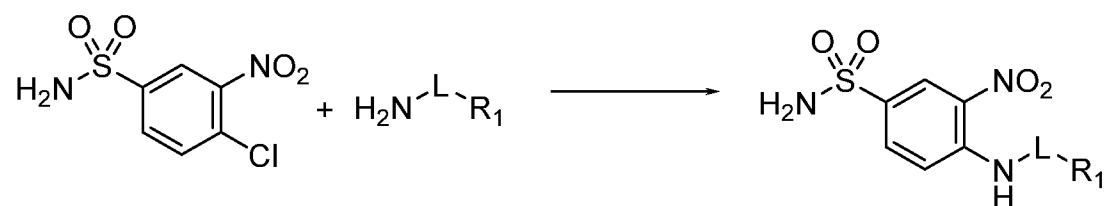


Схема С

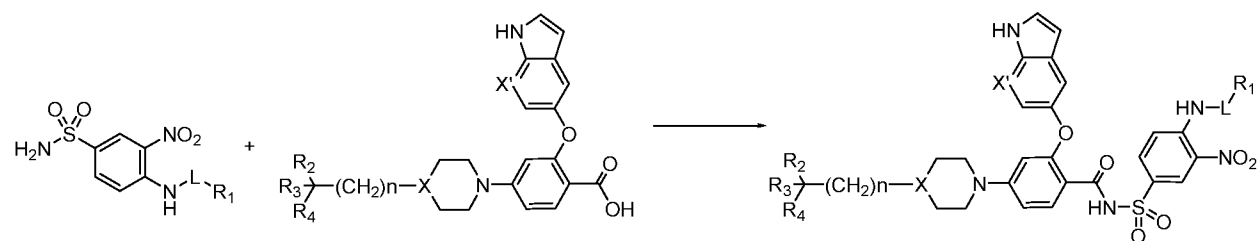


Схема D

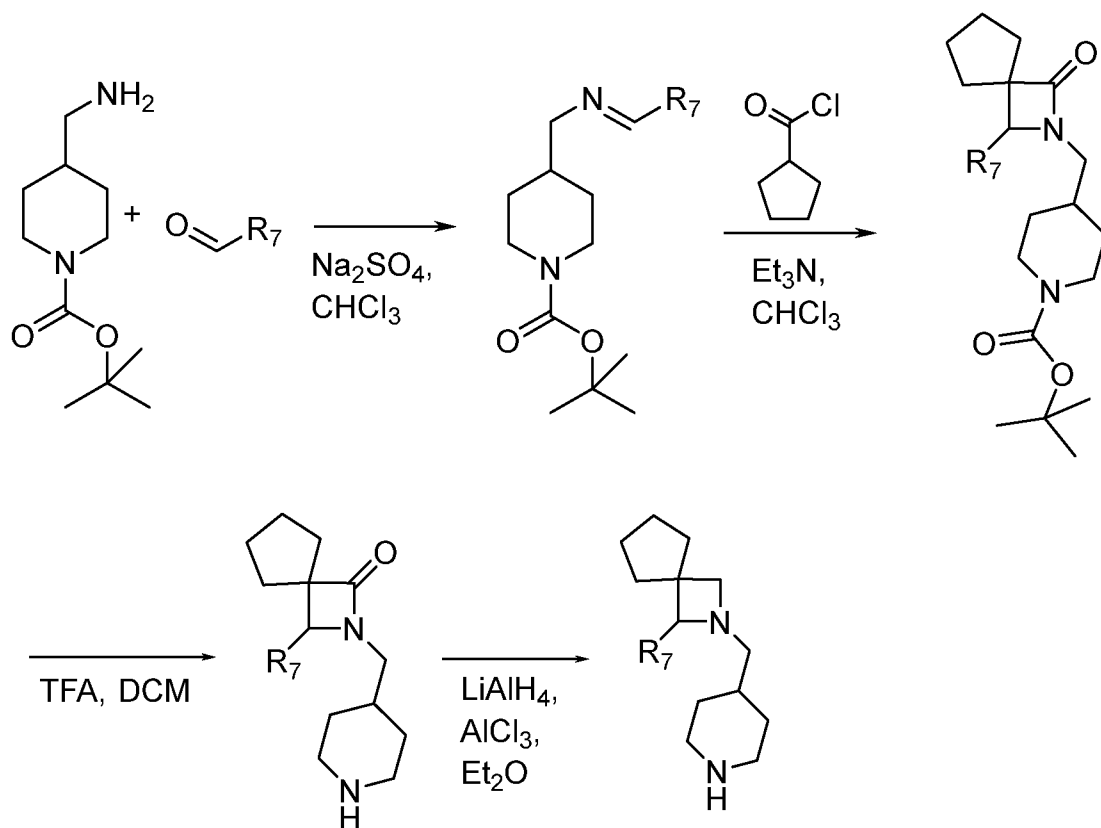


Схема E

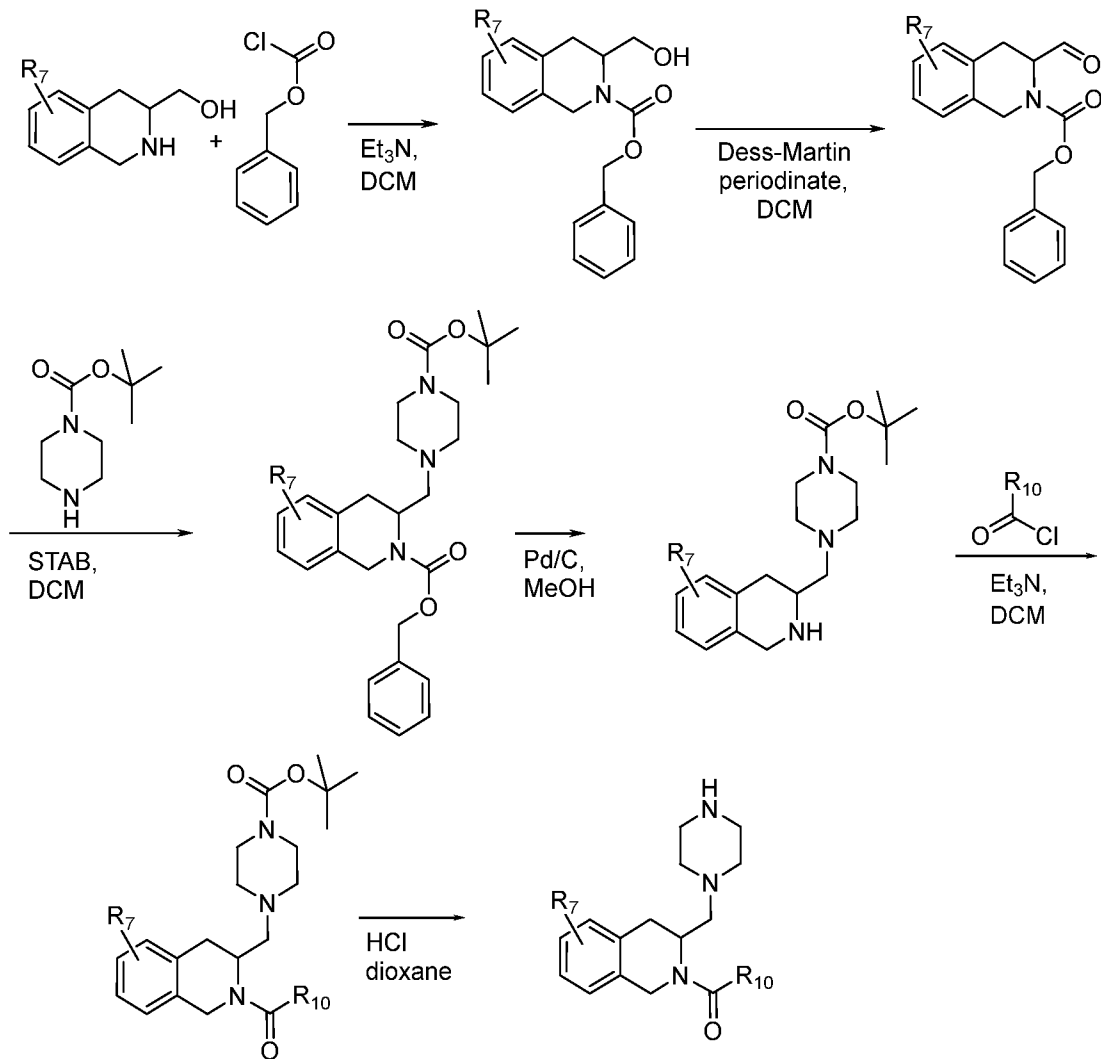
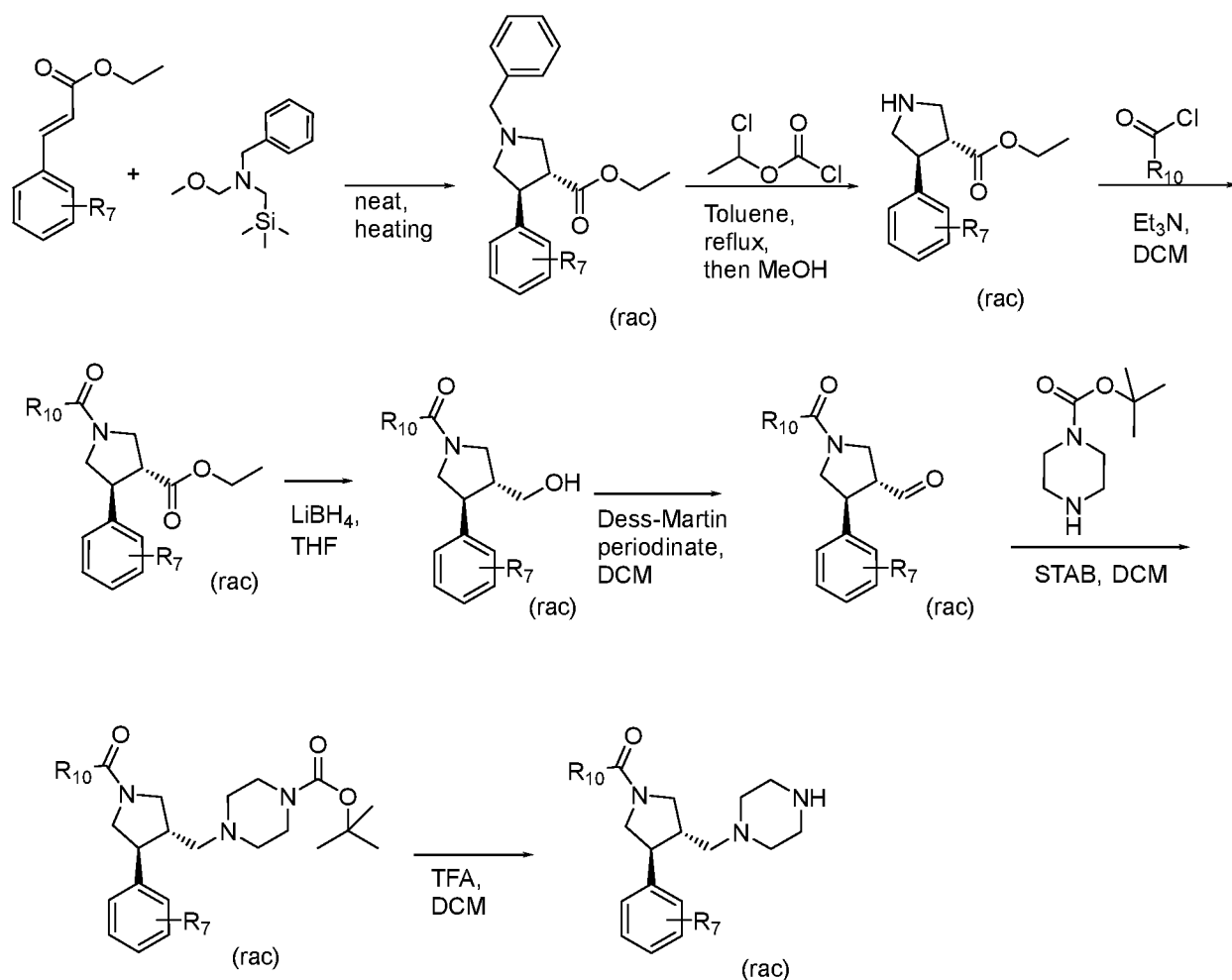


Схема F



Способы применения заявленных соединений

[0181] Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией белков BCL-2, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[0182] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ ингибирования белков BCL-2. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

[0183] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием белков BCL-2, способу, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количество соединения

формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание может быть, но не ограничиваясь этим, раком и метастазами.

[0184] Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора белков BCL-2 для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного белками BCL-2, где лекарственное средство содержит соединение формулы (I).

[0185] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного белками BCL-2, где лекарственное средство содержит соединение формулы (I).

[0186] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием белков BCL-2.

[0187] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания, связанного с ингибированием белков BCL-2.

[0188] Другой аспект изобретения относится к способу лечения рака. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

[0189] Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики рака. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

[0190] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора белков BCL-2 для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с раком.

[0191] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, используемому для лечения рака, включая, но не ограничиваясь этим, рак мочевого пузыря, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, фибросаркома, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, рак головы, позвоночника и шеи, саркома Капоши, рак почки,

лейкемия, рак печени, лимфома, меланома, множественная миелома, рак поджелудочной железы, рак полового члена, герминогенный рак яичка, карцинома тимомы, карцинома тимуса, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, лимфома маргинальной зоны (MZL), фолликулярная лимфома (FL), диффузная большая В-клеточная лимфома (DLBCL) и хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL).

[0192] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, используемому для лечения рака, включая, но не ограничиваясь этим, лимфома маргинальной зоны (MZL), фолликулярная лимфома (FL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) и хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL).

[0193] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[0194] В одном варианте осуществления предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2, включая рак или клеточное пролиферативное нарушение, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I).

[0195] Одно терапевтическое применение соединений или композиций по настоящему изобретению, которые ингибируют белки BCL-2, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака или клеточного пролиферативного нарушения.

[0196] Раскрытые соединения по изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики расстройства и/или предотвращения его развития у субъектов.

[0197] Введение раскрытых соединений может осуществляться любым способом введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, кожный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способы введения.

[0198] В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с пролонгированным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т.п., иногда в стандартных дозировках и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить внутривенно (как болюсно, так и инфузионно), внутривентриально, подкожно или внутримышечно, причем все формы хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

[0199] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как ЕРА или ДНА, или их сложные эфиры, или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазку, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее соли магния или кальция, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для планшетов; с) связующее, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или натрий альгинат, воск и/или поливинилпирролидон, при желании; г) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлозу, бентонит, ксантановую камедь, альгиновую кислоту или ее натриевую соль или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергатор, такой как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) агент, который усиливает абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, ПЭГ400, ПЭГ200.

[0200] Жидкие, в частности, для инъекций, композиции могут быть приготовлены, например, путем растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., чтобы таким образом получить изотонический раствор или суспензию для инъекций. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрон или белки сыворотки, можно использовать для солюбилизации раскрытых соединений.

[0201] Описанные соединения также могут быть приготовлены в виде суппозиториев, которые могут быть приготовлены из жировых эмульсий или суспензий; использование полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[0202] Описанные соединения также можно вводить в виде липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратируется водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США №. № 5,262,564, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[0203] Описанные соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны описываемые соединения. Описанные соединения также можно сочетать с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфиром, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блоками. сополимеры гидрогелей. В одном варианте раскрытые соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоневой кислоты или полиакрилатом.

[0204] Парентеральное инъекционное введение обычно используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

[0205] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительный фармацевтически активный агент.

[0206] Композиции могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до около 20% раскрытого соединения по массе или объему.

[0207] Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечная или печеночная функция пациента; и конкретное раскрытое используемое соединение. Врач или ветеринар со средней квалификацией в данной области может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[0208] Эффективные дозы раскрытых соединений при использовании для указанных эффектов составляют от около 0,5 мг до около 5000 мг раскрытого соединения, что необходимо для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или, в диапазоне от одного количества до другого количества в списке доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, на которую можно нанести насечку.

ПРИМЕРЫ

[0209] Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие это раскрытие по объему или духу конкретными описанными здесь процедурами. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что они не предполагают ограничения объема раскрытия. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области без отклонения от сущности настоящего раскрытия и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

[0210] Сокращения, используемые в следующих примерах и в других местах настоящего документа, являются:

AcCl	ацетилхлорид
атм	атмосфера
br	широкий
anh.	безводный
aq.	водный
BuLi	бутиллитий
DCM	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодиформиат
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAc	N,N-диметилацетамид
DMAP	N,N-диметилпиридин-4-амин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMEDA	N,N'-диметилэтилендиамин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDCI	1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
ESI	ионизация электрораспылением
Et-I	йодэтан
EtOAc	этилацетат
EtOH	спирт этиловый
FA	муравьиная кислота
ч	час(ы)

Hal	галоген
HATU	[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
t-BuOK	трет-бутоксид калия
LCMS	жидкостная хроматография масс-спектрометрия
LHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
m	мультиплет
M	молярный
MeCN	ацетонитрил
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
MeOH	метанол
MHz	мегагерц
мин	минута
MS	молекулярные сита
MsCl	метансульфонилхлорид
n-BuLi	бутиллитий
NBS	N-бромсукцинимид
NMR	ядерный магнитный резонанс
ppm	частей на миллион
quant.	количественный
rac	рацемическая смесь
rt	комнатная температура
RT	время удержания
sat.	насыщенный
STAB	триацетоксиборгидрид натрия
TBAB	бромид тетрабутиламмония
TBTU	O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния
тетрафторборат	
t-BuOH	<i>трет</i> -бутанол
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

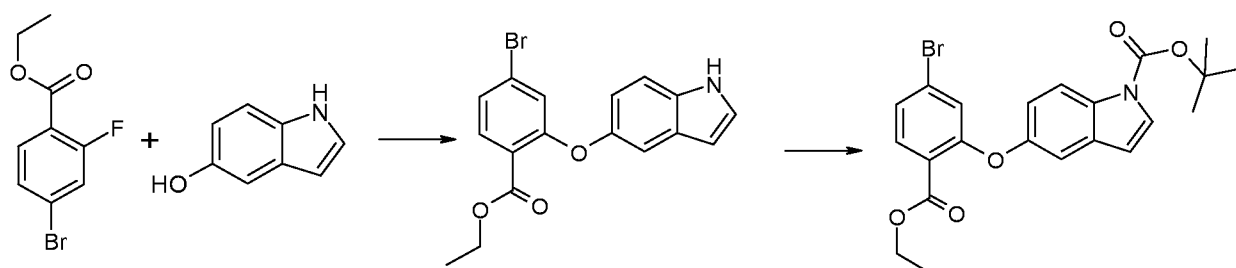
[0211] Чистота и идентичность всех синтезированных соединений была подтверждена анализом LCMS, выполненным на Shimadzu Analytical 10Avr, оснащенном детекторами масс PE SCIEX API 165, Sedex 75 ELSD и УФ-детекторами Shimadzu (254 и 215). Разделение проводили на колонке C18 100 x 4,6 мм, 5,0 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1% трифторуксусная кислота, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин.

[0212] Очистку препаративной HPLC проводили на приборе Shimadzu, оснащенном детектором SPD-10Avr и коллектором фракций FRC-10A. Разделение осуществляли на колонке YMC-Pack ODS-AQ 250×20 мм, S-10 мкм, 12 нм, градиент раствор А – раствор Б (А: 1000 мл воды – 226 мкл трифторуксусной кислоты; Б: 1000 мл ацетонитрила – 226 мкл. трифторуксусная кислота).

[0213] 3-Нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамид и *трет*-бутил 4-бром-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоат были синтезированы в соответствии с описанной процедурой (US 2014/275540).

Синтез промежуточных соединений

Синтез 1: *трет*-бутил 5-(5-бром-2-(этоксикарбонил)фенокси)-1H-индол-1-карбоксилат



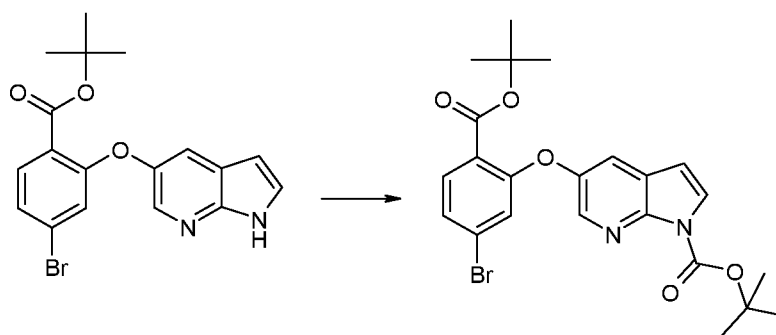
[0214] Стадия 1: Синтез этил 4-бром-2-(1H-индол-5-илокси)бензоата

[0215] Смесь этил 4-бром-2-фторбензоата (8,0 г, 32 ммоль), 1H-индол-5-ола (5,17 г, 0,038 моль) и K₂CO₃ (6,71 г, 48 ммоль) и DMF (100 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (100 мл) и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженной температуре. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью (5→50%) EtOAc и DCM, с получением 9,4 г (81%) указанного в заголовке соединения.

[0216] Стадия 2: Синтез *трет*-бутил 5-[5-бром-2-(этоксикарбонил)фенокси]-1H-индол-1-карбоксилата

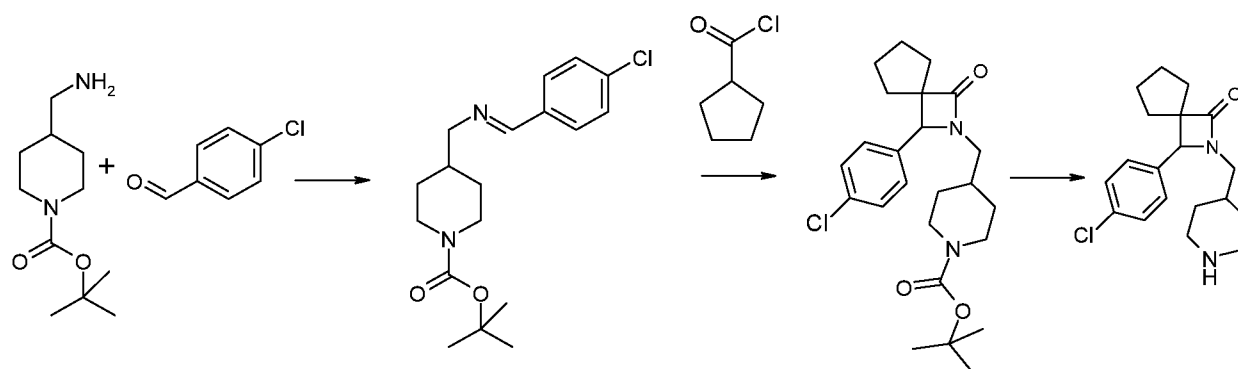
[0217] Смесь этил 4-бром-2-(1H-индол-5-илокси)бензоата, полученного на стадии 1 (9,4 г, 26 ммоль), Vos_2O (6,83 г, 31,2 ммоль), DMAP (3,82 г, 31,2 ммоль) и DCM (100 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, дважды промывали водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью (5→20%) EtOAc, с получением 11,0 г (91%) указанного в заголовке соединения.

Синтез 2: трет-бутил 5-[5-бром-2-(трет-бутоксикарбонил)фенокси]-1H-пирроло[2,3-b]тиридин-1-карбоксилат



[0218] Смесь *трет*-бутил 4-бром-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоата (4,5 г, 11,6 ммоль), Vos_2O (2,65 г, 12 ммоль), DMAP (67 мг, 0,55 ммоль) и DCM (100 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Синтез 3: 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азастиро[3.4]октан-1-он



[0219] Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-4-({[(1E)-(4-хлорфенил)метилен]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата

[0220] Смесь 4-хлорбензальдегида (5,7 г, 41 ммоль), *трет*-бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (8,7 г, 41 ммоль), ан. Na_2SO_4 (15,3 г, 123 ммоль)

и CHCl_3 (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали CHCl_3 , а объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

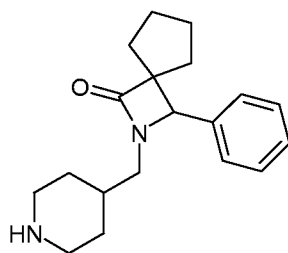
[0221] Стадия 2: Синтез трет-бутил-4-[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метилтетрагидро-1(2H)-пиридинкарбоксилата

[0222] Раствор циклопентанкарбонилхлорида (2,19 г, 16,5 ммоль) в CHCl_3 (20 мл) по каплям добавляли к кипящему при перемешивании раствору сырого продукта, полученного на стадии 1, и Et_3N (6,9 мл, 49 ммоль) в CHCl_3 (60 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до температуры окружающей среды и гасили 5 мл MeOH , а затем 5% водн. раствор лимонной кислоты (80 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью (2→10%) EtOAc и гексана, с получением 3,3 г (46%) указанного в заголовке соединения.

[0223] Стадия 3: Синтез 3-(4-хлорфенил)-2-(4-пиперидилметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она

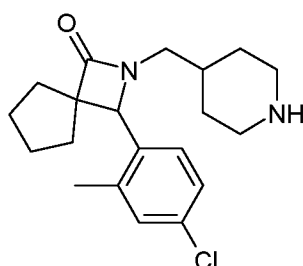
[0224] TFA (10 мл) порциями добавляли к перемешиваемому раствору соединения, полученного на стадии 2 (3,3 г, 7 ммоль), в DCM (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (50 мл) и Et_2O (60 мл). Органический слой отбрасывали, а водный дважды промывали Et_2O , подщелачивали 50% NaOH до pH 12 и дважды экстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении с получением 2,5 г (98%) указанного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез 4: 3-фенил-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он



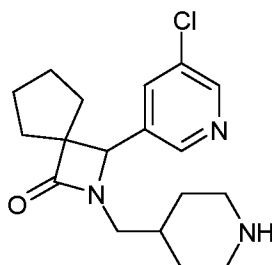
[0225] Процедура аналогична синтезу 3 с использованием бензальдегида вместо 4-хлорбензальдегида в качестве исходного материала.

Синтез 5: 3-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он



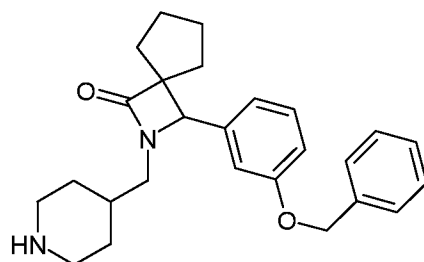
[0226] Процедура была такой же, как в синтезе 3, с использованием 4-хлор-2-метилбензальдегида вместо 4-хлорбензальдегида в качестве исходного материала.

Синтез 6: 3-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он



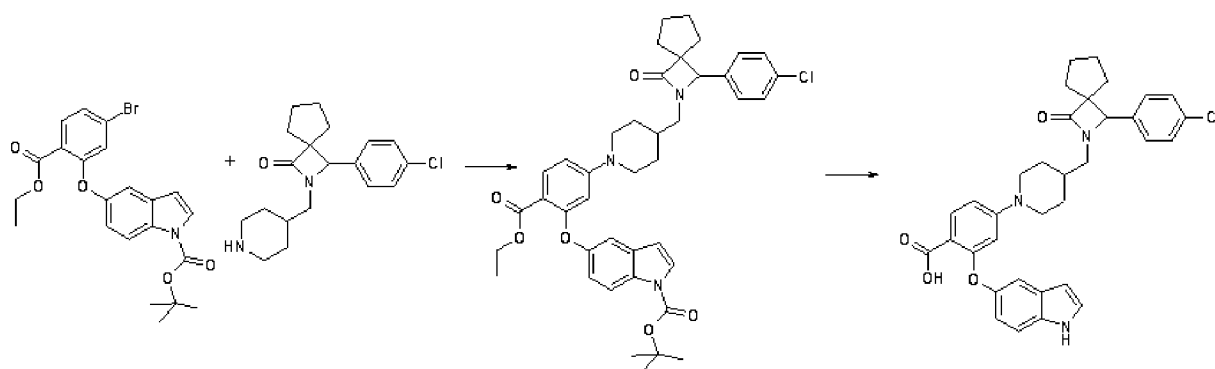
[0227] Процедура была такой же, как в синтезе 3, с использованием 5-хлорпиридин-3-карбальдегида вместо 4-хлорбензальдегида в качестве исходного материала.

Синтез 7: 3-[3-(бензилокси)фенил]-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он



[0228] Процедура была такой же, как в *синтезе 3*, с использованием 3-бензилоксибензальдегида вместо 4-хлорбензальдегида в качестве исходного материала.

Синтез 8: 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензойная кислота



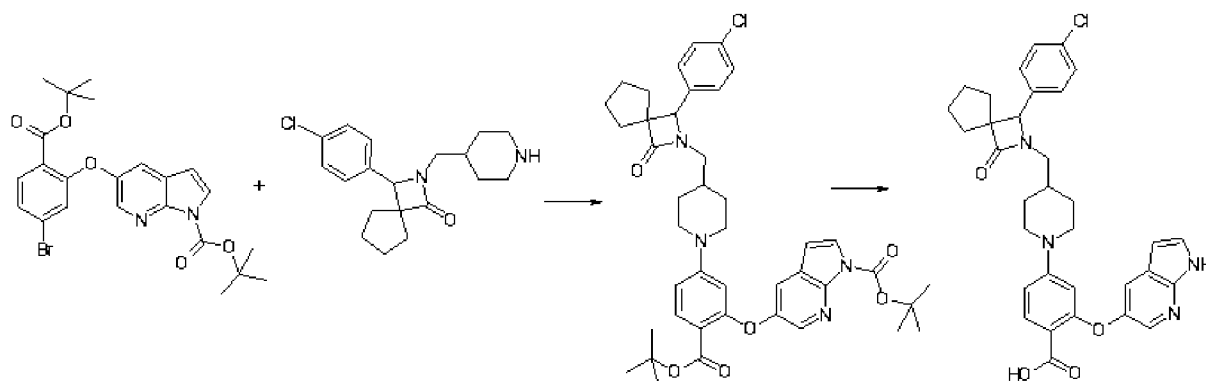
[0229] **Стадия 1:** Синтез *трет*-бутил-5-[5-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидина-1-ил)-2-(этоксикарбонил)фенокси]-1H-индол-1-карбоксилат

[0230] Смесь *трет*-бутил-5-[5-бром-2-(этоксикарбонил)фенокси]-1H-индол-1-карбоксилата (см. *Синтез 1*) (1,1 г, 2,4 ммоль), 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он (см. *Синтез 3*) (0,8 г, 2,4 ммоль), диацетат палладия (0,054 г, 0,24 ммоль), (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,22 г, 0,36 ммоль) и карбонат цезия (0,97 г, 3 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали в атмосфере азота при 60°C в течение 20 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (30 мл), полученный раствор фильтровали через слой целита и фильтрат промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (10→30%) и гексана, с получением 0,6 г (35%) указанного в заголовке соединения.

[0231] **Стадия 2:** Синтез 4-(4-[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метилпиперидино)-2-(1H-индол-5-илокси)бензойная кислота

[0232] Смесь соединения, полученного на стадии 1 (0,4 г, 0,56 ммоль), NaOH (0,045 г, 1,1 ммоль), THF (2 мл), EtOH (2 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 ч, охлаждают до температуры окружающей среды и подкисляют водн. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, дважды промывали водой, сушили и очищали препаративным HPLC с получением 0,02 г (6%) указанного в заголовке соединения.

Синтез 9: 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислота



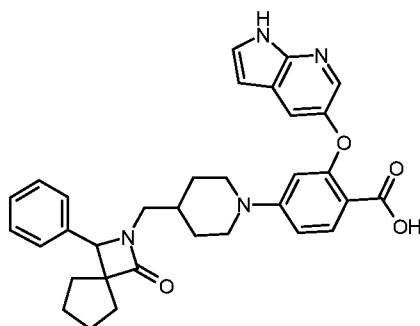
[0233] Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-5-[2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)фенокси]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат

[0234] Смесь *трет*-бутил 5-[5-бром-2-(*трет*-бутоксикарбонил)фенокси]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (см. *Синтез 2*) (0,22 г, 0,451 ммоль), 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3,4]октан-1-он (см. *Синтез 3*) (0,15 г, 0,21 ммоль), диацетат палладия (0,003 г, 0,013 ммоль), (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,016 г, 0,026 ммоль), карбонат цезия (0,735 г, 2,25 ммоль) и толуол (25 мл) перемешивали и нагревали в атмосфере азота при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл), полученный раствор фильтровали через слой целита и фильтрат промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (20→50%) и гексана, с получением 0,157 г (47%) указанного в заголовке соединения.

[0235] Стадия 2: Синтез 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислота

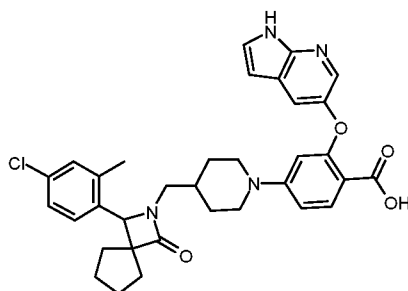
[0236] CF₃COOH (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору соединения, полученного на стадии 1, в DCM (15 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении, остаток распределяли между DCM (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением 0,124 г (100%) указанного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез 10: 4-{4-[(1-оксо-3-фенил-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]тиридин-5-илокси)бензойная кислота



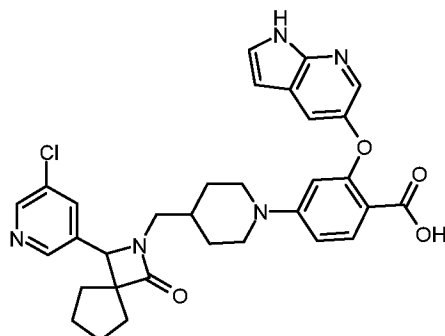
[0237] Процедура аналогична *Синтезу 9* с использованием 3-фенил-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она (см. *Синтез 4*) вместо 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он в качестве исходного материала.

Синтез 11: 4-(4-{[1-(4-хлор-2-метилфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]тиридин-5-илокси)бензойная кислота



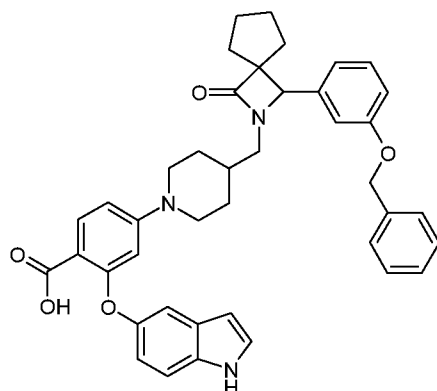
[0238] Процедура аналогична *Синтезу 9* с использованием 3-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она (см. *Синтез 5*) вместо 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-он в качестве исходного материала.

Синтез 12: 4-(4-{[1-(5-хлортиридин-3-ил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-тирроло [2,3-b]тиридин-5-илокси)бензойная кислота



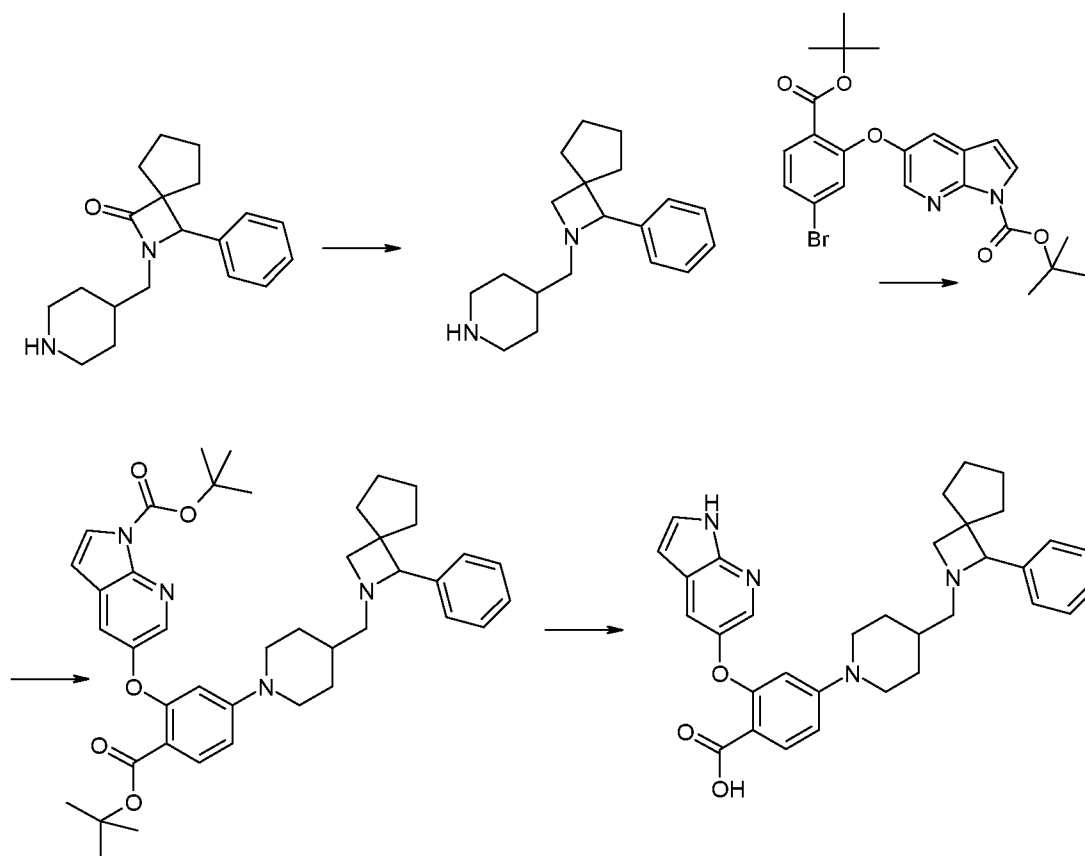
[0239] Процедура аналогична *Синтезу 9* с использованием 3-(5-хлорпиперидин-3-ил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она (см. *Синтез 6*) вместо 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она в качестве исходного материала.

Синтез 13: 4-[4-({1-[3-(бензилокси)фенил]-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензойная кислота



[0240] Процедура аналогична *Синтезу 8* с использованием 3-[3-(бензилокси)фенил]-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она (см. *Синтез 7*) вместо 3-(4-хлорфенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она в качестве исходного материала.

Синтез 14: 2-(1H-тирроло[2,3-b]тиридин-5-илокси)-4-(4-((1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота



[0241] Стадия 1: Синтез 1-фенил-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октана

[0242] Раствор AlCl_3 (2,8 г, 21 ммоль) в Et_2O (30 мл) по каплям добавляли к перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (0,8 г, 21 ммоль) в Et_2O (20 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. По каплям добавляли раствор 3-фенил-2-(пиперидин-4-илметил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она (см. Синтез 4) (2 г, 7 ммоль) в DCM . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем добавляли 10% водн. добавляли по каплям раствор NaOH (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г (60%) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0243] Стадия 2: Синтез *tert*-бутил-5-(2-(трет-бутоксикарбонил)-5-(4-((1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат

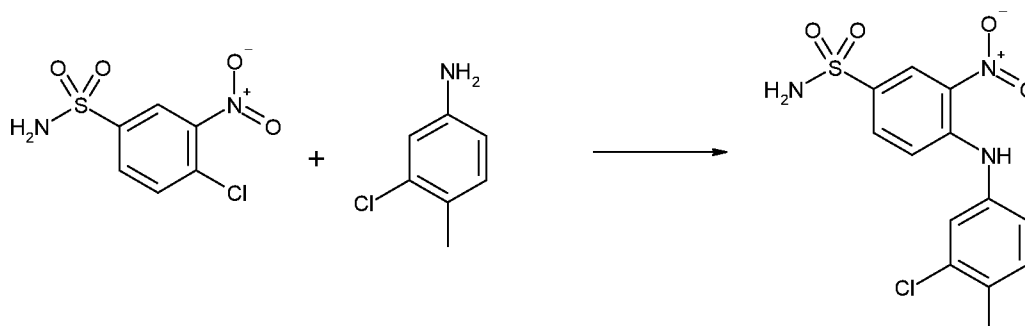
[0244] Смесь соединения, полученного на Стадии 1 (1,2 г, 4 ммоль), *tert*-бутил 5-[5-бром-2-(трет-бутоксикарбонил)фенокси]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат

(см. Синтез 2) (1,9 г, 4 ммоль), диацетат палладия (0,009 г, 0,04 ммоль), (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,62 г, 0,08 ммоль), Cs₂CO₃, (2,6 г, 8 ммоль) и толуол (30 мл) перемешивали и нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 20 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (50 мл) и DCM (50 мл), органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (20→50%) EtOAc и гексана, с получением 0,8 г (29%) указанного в заголовке соединения.

[0245] Стадия 3: Синтез 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил) метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота

[0246] TFA (2 мл) порциями добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 5-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-{4-[(1-фенил-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}фенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (0,8 г, 1 ммоль) в DCM (15 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов, затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток растворяли в Et₂O (20 мл) и добавляли 6M раствор HCl в диоксане (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали Et₂O (20 мл) и сушили, получая 0,5 г (93%) указанного в заголовке соединения.

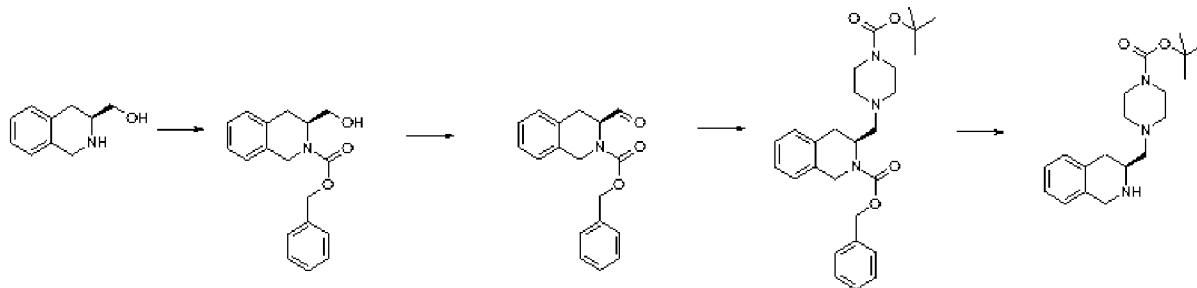
Синтез 15: 4-(3-хлор-4-метилфениламино)-3-нитробензолсульфонамид



[0247] Смесь 4-хлор-3-нитро-1-бензолсульфонамида (1,52 г, 6,4 ммоль) и 3-хлор-4-метиланилина (4,54 г, 32 ммоль) перемешивали при 90°C в течение ночи, затем охлаждали до температуры окружающей среды и подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (5→50%) EtOAc и DCM, с получением 0,85 г (39%) указанного в заголовке соединения. Чистую смесь соединений перемешивали при 90°C в течение ночи.

[0248] 3-Нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамид и *tert*-бутил 4-бром-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоат были синтезированы в соответствии с описанной процедурой (US 2014/275540).

Синтез 16: tert-бутил-4-[(3*S*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметил]пиперазин-1-карбоксилат



[0249] Стадия 1: Синтез бензил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата

[0250] Cbz-Cl (11,6 г, 68 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору раствора (3*S*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметанола (10,1 г, 62 ммоль) и Et₃N (12,5 г, 123 ммоль) в DCM (150 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя DCM, с получением 12,6 г (68,5%) указанного в заголовке соединения.

[0251] Стадия 2: Синтез бензил-(3*S*)-3-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата

[0252] Раствор периодината Десс-Мартина (28,7 г, 64 ммоль) в DCM (200 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору спирта, полученного на стадии 1 (12,6 г, 42 ммоль), в DCM (150 мл). поддержание внутренней температуры ниже 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем гасили насыщенным водным раствором смеси NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (1:1, 100 мл) и дополнительно перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (0→20%) и гексана, с получением 5,1 г (41%) указанного в заголовке соединения.

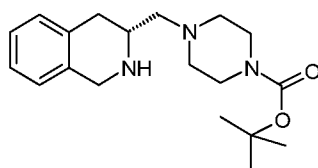
[0253] Стадия 3: Синтез бензил-(3S)-3-{[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата

[0254] Смесь альдегида, полученного на стадии 2 (5,1 г, 17 ммоль), N-Вос-пиперазина (3,86 г, 21 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (11 г, 51 ммоль) и DCM (75 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (100 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (0→20%) и DCM, с получением 5,8 г (72%) указанного в заголовке соединения.

[0255] Стадия 4: Синтез трет-бутил-4-[(3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметил]пиперазин-1-карбоксилата

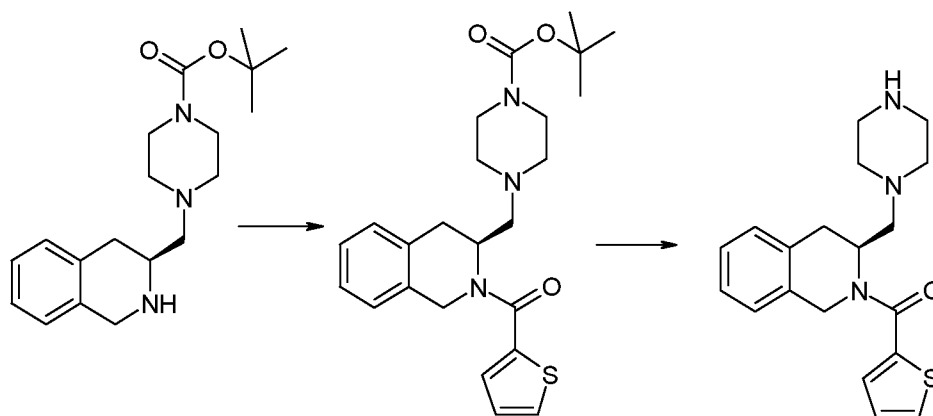
[0256] Смесь соединения, полученного на стадии 3 (5,8 г, 12,5 ммоль), 10% палладия-на-угле (0,6 г) и метанола (100 мл) энергично перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи, фильтровали через слой целита, и фильтрат выпаривали досуха с получением 4,1 г (99%) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Синтез 17: трет-бутил-4-[(3R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметил]пиперазин-1-карбоксилат



[0257] Процедура аналогична *Синтезу 16* с использованием (3R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметанола вместо (3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметанола.

Синтез 18: (3S)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



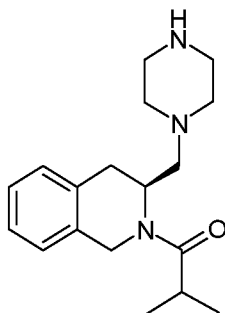
[0258] Стадия 1: Синтез *tert*-бутил-4-{[(3*S*)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата

[0259] Тиофен-2-карбонилхлорид (0,1 г, 0,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[(3*S*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметил]пиперазина-1-карбоксилат (см. препарат 16) (0,2 г, 0,6 ммоль) и Et₃N (0,1 г, 1 ммоль) в DCM (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси порциями добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывают эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат, получая 0,14 г (53%) указанного в заголовке соединения.

[0260] Стадия 2: Синтез (3*S*)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

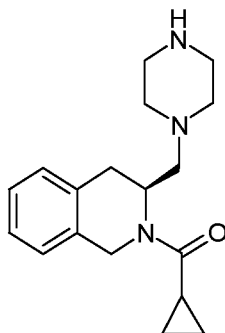
[0261] 3*M* раствор HCl в диоксане (1,76 мл, 3,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения, полученного на стадии 1 (0,14 г, 0,32 ммоль), в DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем разбавляли эфиром (10 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром, сушили и растворяли в воде. Полученный раствор подщелачивали 50% NaOH до pH 12 и дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении с получением 86 мг (79%) указанного в заголовке соединения, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез 19: (3*S*)-2-(2-метилпропаноил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин



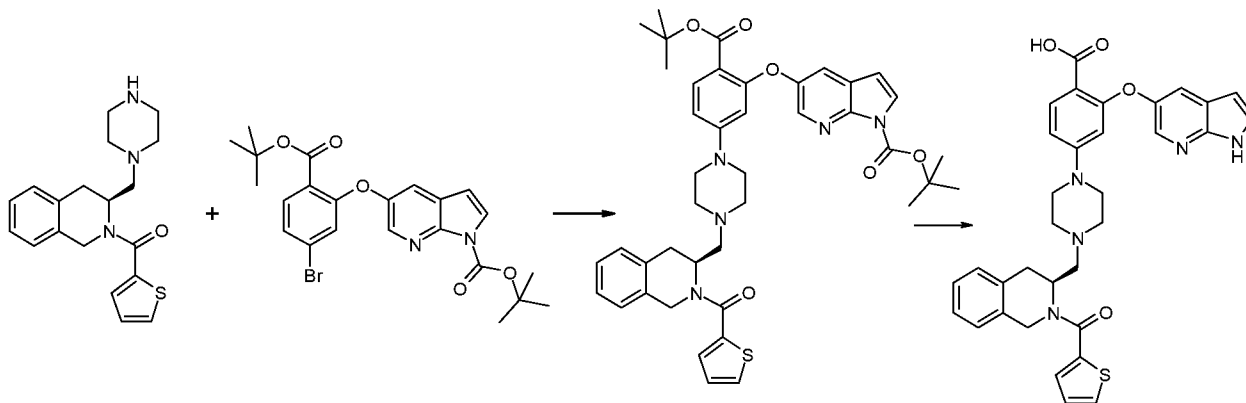
[0262] Процедура аналогична Синтезу 18 с использованием 2-метилпропаноилхлорида вместо тиофен-2-карбонилхлорида.

Синтез 20: (*S*)-циклопропил(3-(пиперазин-1-илметил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1*H*)-ил)метанон



[0263] Процедура аналогична Синтезу 18 с использованием циклопропанкарбонилхлорида вместо тиофен-2-карбонилхлорида.

Синтез 21: 2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{(3*S*)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)бензойная кислота



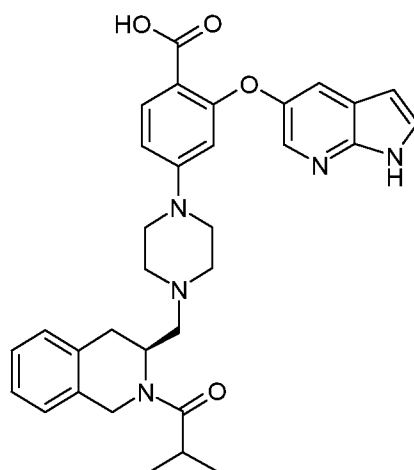
[0264] Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-[2-(трет-бутоксикарбонил)-5-(4-{[(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)фенокси]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат

[0265] Смесь *трет*-бутил 5-[5-бром-2-(этоксикарбонил)фенокси]-1H-индол-1-карбоксилата (см. *Синтез 2*) (0,123 г, 0,25 ммоль), (3S)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(2-тиенилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (см. *Синтез 18*) (0,086 г, 0,25 ммоль), Pd(OCOCH₃)₂ (5,6 мг, 0,025 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (15 мг, 0,025 ммоль), Cs₂CO₃ (105 мг, 0,32 ммоль) и толуол (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 80°C в течение 20 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и полученный раствор фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (5→50%) и DCM, с получением 0,1 г (53%) указанного в заголовке соединения.

[0266] Стадия 2: Синтез 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-{[(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензойная кислота

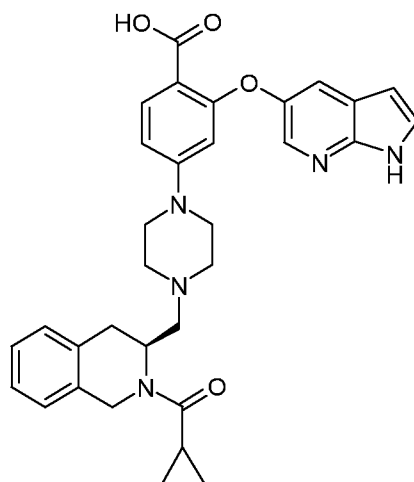
[0267] CF₃COOH (0,24 г, 2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 5-[2-(трет-бутоксикарбонил)-5-(4-{[(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)фенокси]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (0,1 г, (0,13 ммоль)) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Осадок обрабатывали эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали, получая 0.85 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез 22: 4-(4-{[(3S)-2-(2-метилпропанол)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислота



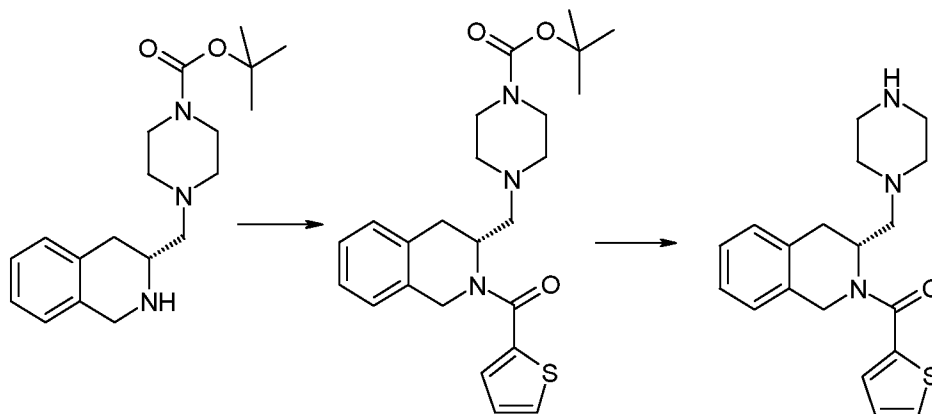
[0268] Процедура аналогична *Синтезу 21* с использованием (3S)-2-(2-метилпропаноил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (см. *Синтез 19*) вместо (3S)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(2-тиенилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Синтез 23: 4-(4-{{(3S)-2-(циклопропилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}типеразин-1-ил)-2-(1H-тирроло[2,3 -b]тиридин-5-илокси)бензойная кислота



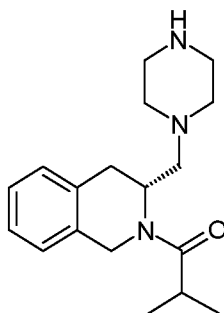
[0269] Процедура аналогична *Синтезу 21* с использованием (3S)-2-(2-метилпропаноил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (*Синтез 20*) вместо (3S)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(2-тиенилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Синтез 24: (3R)-3-(типеразин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



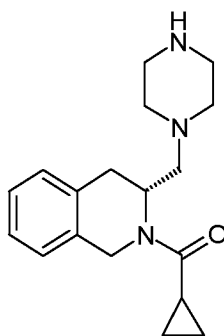
[0270] Процедура аналогична *Синтезу 21* с использованием *трет*-бутил-4-[(3*R*)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-илметил]пиперазин-1-карбоксилата (см. *Синтез 17*) вместо *трет*-бутил 4-[(3*S*)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-илметил]пиперазин-1-карбоксилат.

Синтез 25: (3*R*)-2-(2-метилпропаноил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин



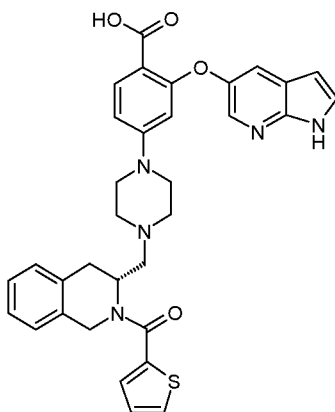
[0271] Процедура аналогична *Синтезу 24* с использованием 2-метилпропаноилхлорида вместо тиофен-2-карбонилхлорида.

Синтез 26: ((3*R*)-2-(циклопропилкарбонил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин



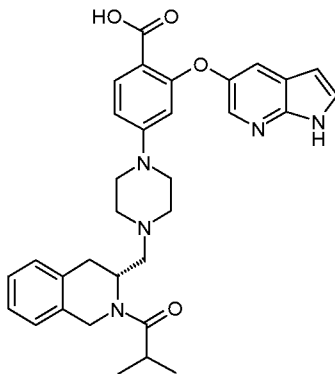
[0272] Процедура аналогична *Синтезу 24* с использованием циклопропанкарбонилхлорида вместо тиофен-2-карбонилхлорида.

Синтез 27: 2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-{(3*R*)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)бензойная кислота



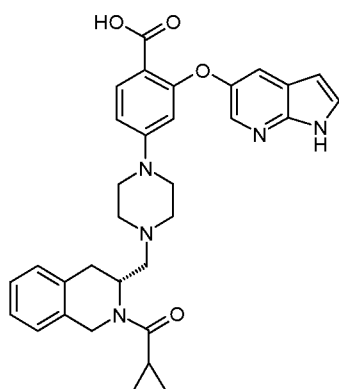
[0273] Процедура аналогична *Синтезу 21* с использованием (3*R*)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (см. *Синтез 25*) вместо (3*S*)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина.

Синтез 28: 4-(4-{(3*R*)-2-(2-метилпропаноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота



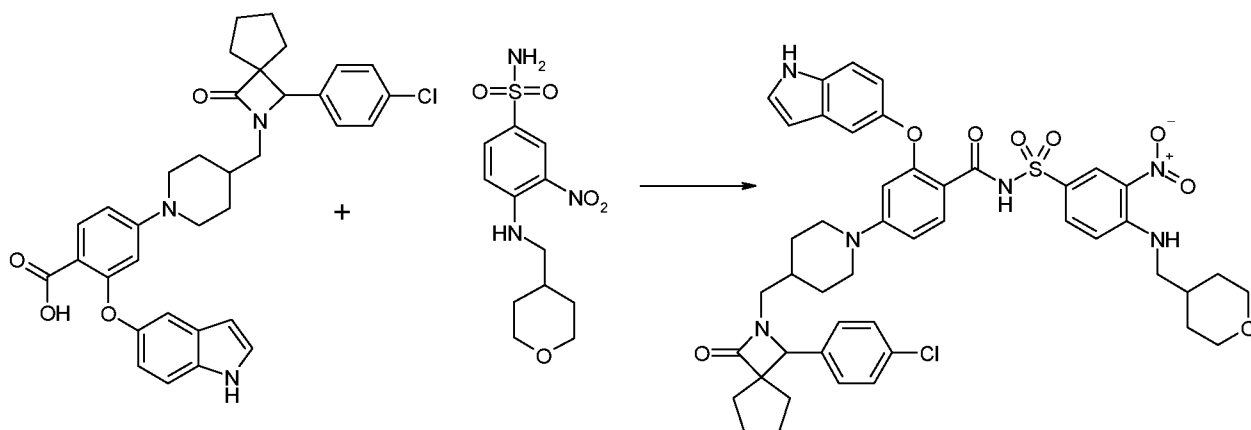
[0274] Процедура аналогична *Синтезу 27* с использованием (3*R*)-2-(2-метилпропаноил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (см. *Синтез 25*) вместо (3*R*)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина.

Синтез 29: 4-(4-{(3*R*)-2-(циклопропилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота



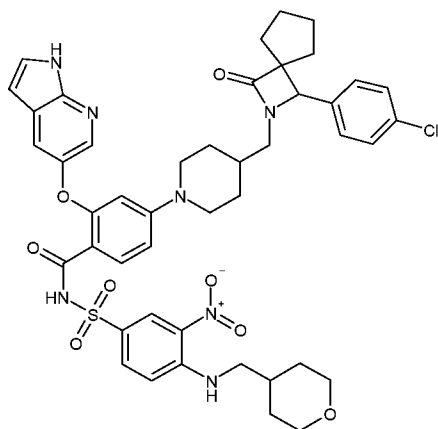
[0275] Процедура аналогична *Синтезу 27* с использованием ((3R)-2-(циклопропилкарбонил)-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (см. *Синтез 26*) вместо (3R)-3-(пиперазин-1-илметил)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Пример 1: 4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид (соединение 10)



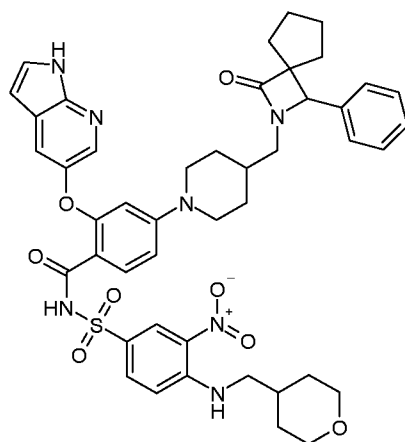
[0276] Смесь 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензойная кислота (см. *Синтез 8*) (0,02 г, 0,034 ммоль), 3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамид (0,01 г, 0,034 ммоль), EDCI (0,007 г, 0,037 ммоль), DMAP (0,004 г, 0,037 ммоль) и DCM (1 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов и распределяли между водой (2 мл) и DCM (2 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали HPLC с получением 0,012 г (40%) указанного в заголовке соединения.

Пример 2: 4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 1)



[0277] Смесь 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислота (см. *Синтез 9*) (0,124 г, 0,21 ммоль), 3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамид (0,067 г, 0,21 ммоль), EDCI (0,122 г, 0,63 ммоль), DMAP (0,052 г, 0,42 ммоль), Et₃N (0,3 мл, 2,1 ммоль) и DCM (15 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч, промывают водой, органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке HPLC с получением 0,023 г (12%) указанного в заголовке соединения.

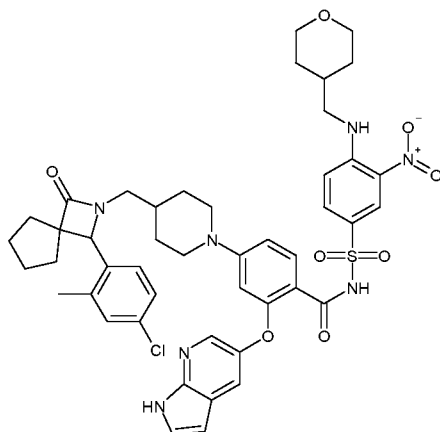
Пример 3: N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-оксо-1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 2)



[0278] Процедура аналогична способу примера 2 с использованием 4-{4-[(1-оксо-3-фенил-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-

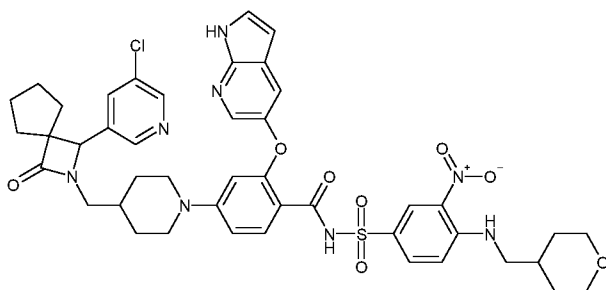
5-илокси)бензойная кислота (см. *Синтез 10*) вместо 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил} пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота.

Пример 4: 4-[4-[[1-(4-хлор-2-метил-фенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 3)



[0279] Процедура аналогична процедуре примера 2 с использованием 4-(4-{[1-(4-хлор-2-метилфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил} пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота (см. *Синтез 11*) вместо 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил} пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота.

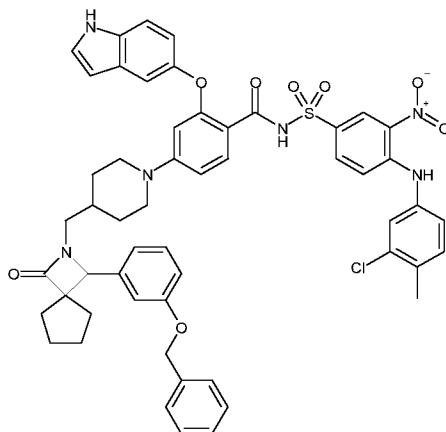
Пример 5: 4-[4-[[1-(5-хлор-3-пиридил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 9)



[0280] Процедура аналогична процедуре примера 2 с использованием 4-(4-{[1-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил} пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота (см. *Синтез 12*) вместо 4-(4-{[1-(4-

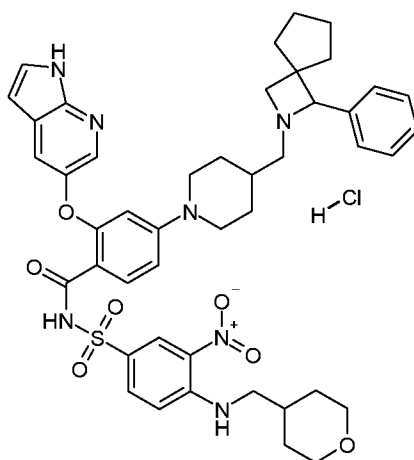
хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил}метил}пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота.

Пример 6: N-(4-анилино-3-нитрофенил)сульфонил-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид (соединение 26)



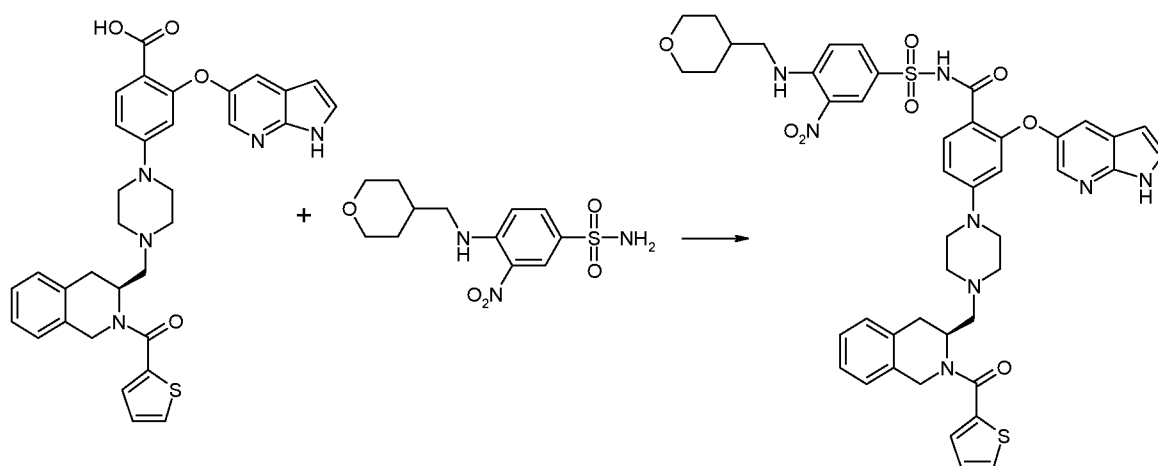
[0281] Процедура аналогична способу примера 2 с использованием 4-[4-({1-[3-(бензилокси)фенил]-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензойная кислота (см. *Синтез 13*) вместо 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3,4]окт-2-ил}метил}пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислоты и 4-(3-хлор-4-метилфениламино)-3-нитробензолсульфонамид (см. *Синтез 15*) вместо 3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамида.

Пример 7: N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 27)



[0282] Процедура аналогична способу примера 2 с использованием 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислоты (см. *Синтез 14*) вместо 4-(4-{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил} пиперидин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислоты. Полученное свободное основание переводили в гидрохлорид обработкой его раствора в ацетонитриле избытком 6М раствора HCl в диоксане с последующим удалением летучих при пониженном давлении и промывкой остатка Et₂O.

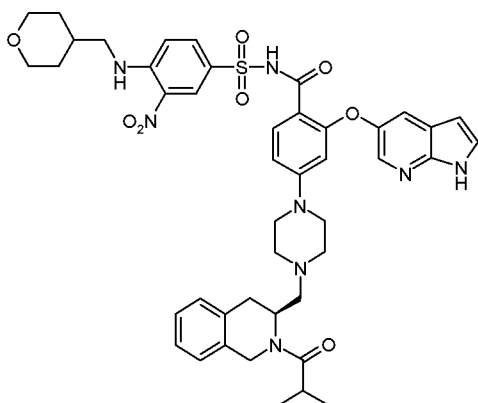
Пример 8. N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[2-(тиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид (соединение 6)



[0283] Смесь 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил} пиперазин-1-ил)бензойная кислота (см. *Синтез 21*) (0,85 г, 0,12 ммоль), 3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамид (45 мг, 0,0143 ммоль), EDCI (35 мг, 0,18 ммоль), DMAP (0,29 г, 0,24 ммоль), Et₃N (0,24 г, 0,24 ммоль) и DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем распределяли между водой (2 мл) и DCM (4 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола (1→5%) и DCM, с получением 40 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

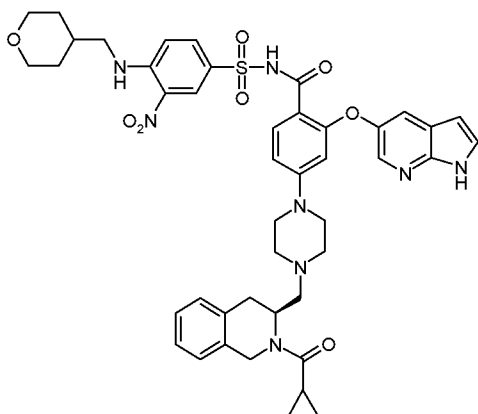
Пример 9. 4-[4-[[2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-

илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 8)



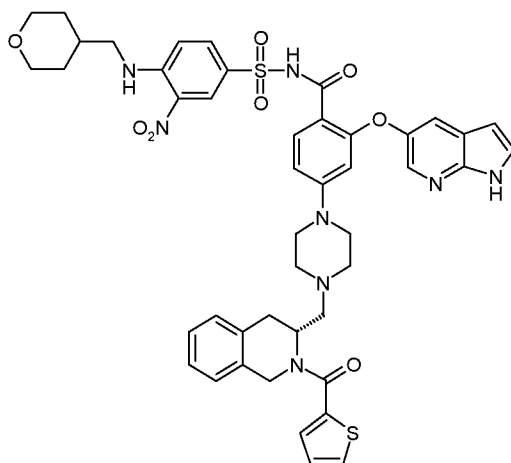
[0284] Процедура аналогична способу примера 8 с использованием 4-(4-{{(3S)-2-(2-метилпропаноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислоты (см. *Синтез 22*) вместо 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)бензойная кислоты.

Пример 10. 4-[4-{{(3S)-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 5)



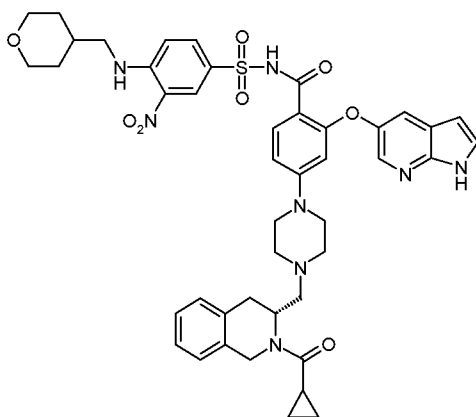
[0285] Процедура аналогична способу примера 8 с использованием 4-(4-{{(3S)-2-(циклопропилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислоты (см. *Синтез 23*) вместо 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)бензойная кислоты.

Пример 11. N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3R)-2-(тиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид (Соединение 34)



[0286] Процедура аналогична способу примера 8 с использованием 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-[[[(3R)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензойная кислоты (см. *Синтез 27*) вместо 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридина-5-илокси)-4-(4-[[[(3S)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензойная кислоты.

Пример 12. 4-[4-[[[(3R)-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид (соединение 33)



[0287] Процедура аналогична способу примера 8 с использованием 4-(4-[[[(3R)-2-(циклопропилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензойная кислоты (см. *Синтез 29*) вместо 2-(1H-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{(3*S*)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензойная кислоты.

Таблица 1. Аналитические данные.

Соед. №	Пример	Название	MW	MS (ESI)				
				RT, мин	[M+H] ⁺		чистота, %	
					калк.	эксп.	220 нм	254 нм
10	1	4-(4-{{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1 <i>H</i> -индол-5-илокси)- <i>N</i> -({3-нитро-4-[(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид	881.5	9.19	882	882	94	N/A
1	2	4-(4-{{[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)- <i>N</i> -({3-нитро-4-[(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид	882.4	8.89	883	883	100	97
2	3	<i>N</i> -({3-нитро-4-[(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-{{4-[(1-оксо-3-фенил-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид	848.0	8.13	848	848	100	N/A

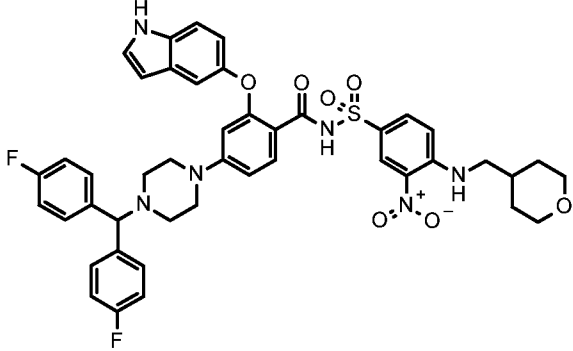
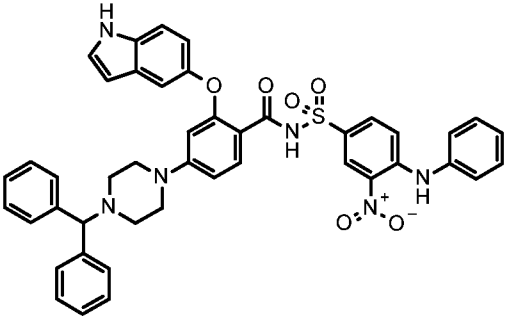
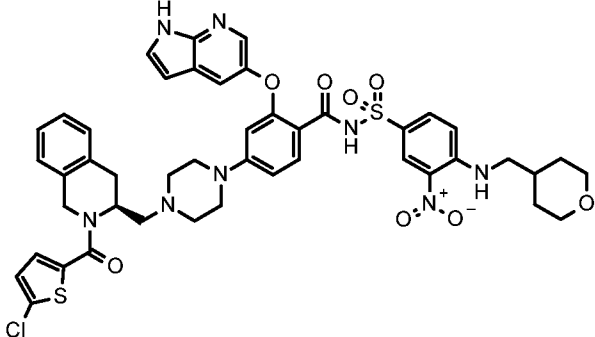
Соед. №	Пример	Название	MW					
				RT, мин	MS (ESI)		чистота, %	
					[M+H] ⁺ калк.	[M+H] ⁺ эксп.	220 нм	254 нм
3	4	4-(4-{[1-(4-хлор-2-метилфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид	896.5	9.19	896	896	98	98
9	5	4-(4-{[1-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил]метил}пиперидин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид	883.4	7.92	883	883	97	96
32	6	4-[4-({1-[3-(бензилокси)фенил]-3-оксо-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]-N-({4-[3-хлор-4-метилфенил]амино}-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид	979.6	8.81	979	979	95	99

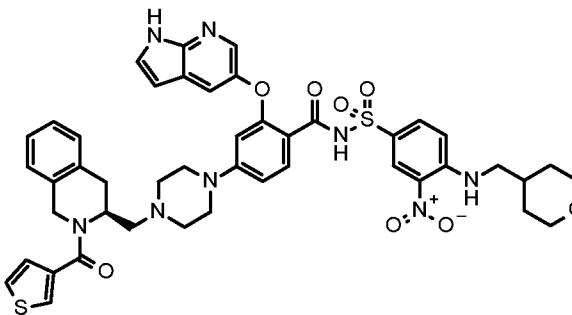
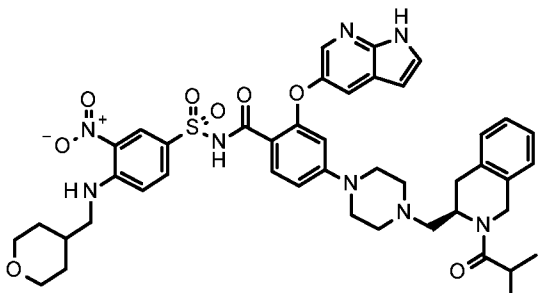
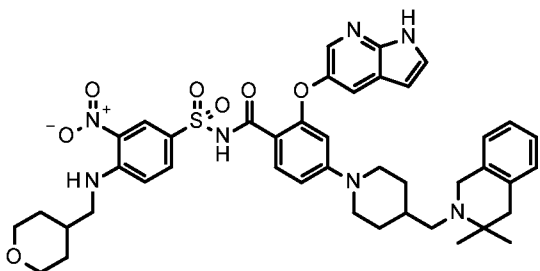
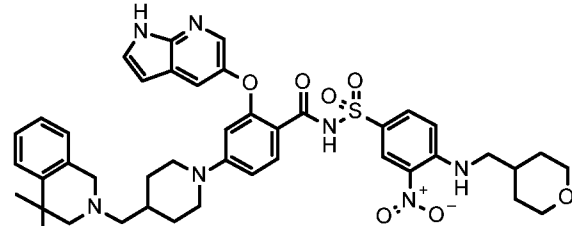
Соед. №	Пример	Название	MW					
				RT, мин	MS (ESI)		чистота, %	
					[M+H] ⁺ калк.	[M+H] ⁺ эксп.	220 нм	254 нм
27	7	N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-{4-[(1-фенил-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамида гидрохлорид	834.0	6.83	834	834	100	95
6	8	N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)-4-(4-{[(3 <i>S</i>)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид	891.0	5.92	891	891	97	98
8	9	4-(4-{[(3 <i>S</i>)-2-(2-метилпропаноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид	851.0	5.58	851	851	97	99

Соед. №	Пример	Название	MW					
				RT, мин	MS (ESI)		чистота, %	
					[M+H] ⁺ калк.	[M+H] ⁺ эксп.	220 нм	254 нм
5	10	4-(4-{{(3S)-2-(циклопропилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид	849.0	5.73	849	849	99	99
34	11	N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{(3R)-2-(тиофен-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)бензамид	891.0	5.90	891	891	99	99
33	12	4-(4-{{(3R)-2-(циклопропилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид	849.0	5.72	849	849	96	97

[0288] Используя процедуры, описанные выше, непосредственно или с небольшими изменениями, или процедуры, известные в данной области техники, были получены дополнительные соединения, представленные в Таблице 2 ниже.

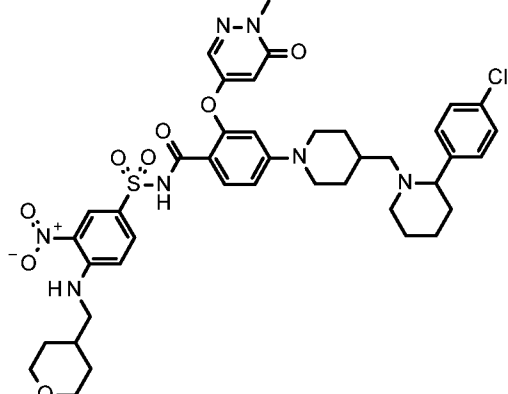
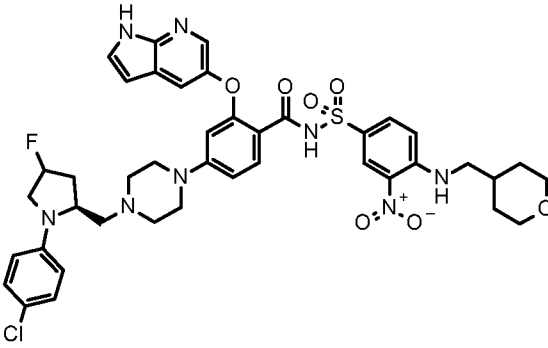
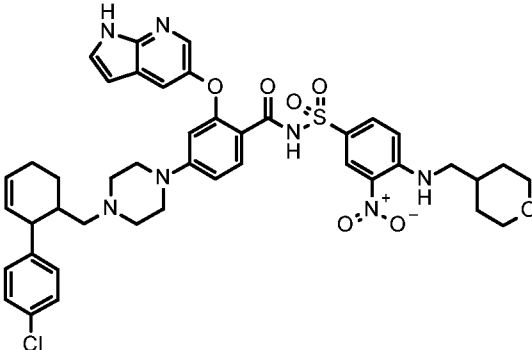
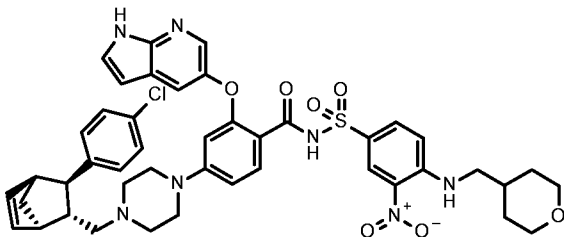
Таблица 2: Дополнительные соединения раскрытия

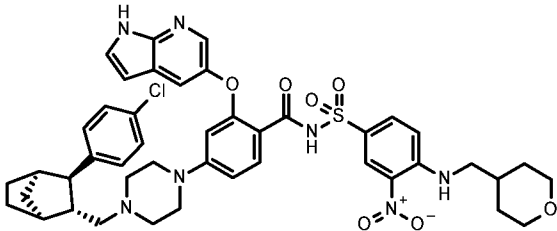
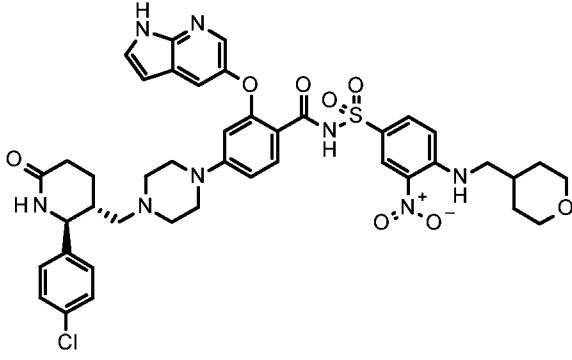
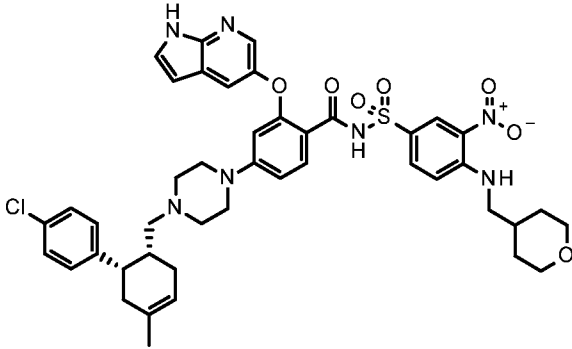
Соед. №	Структура	¹ H-NMR
16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.24 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.11 (m, 6H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.30 (s, 4H), 1.88 (s, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.27 (m, 2H)
32		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.30 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4H), 7.14 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.32 (s, 4H)
35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.62 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.17 (q, <i>J</i> = 7.8, 6.6 Hz, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.75 (m, 1H),

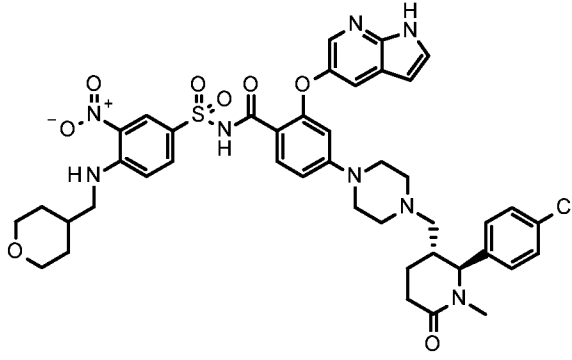
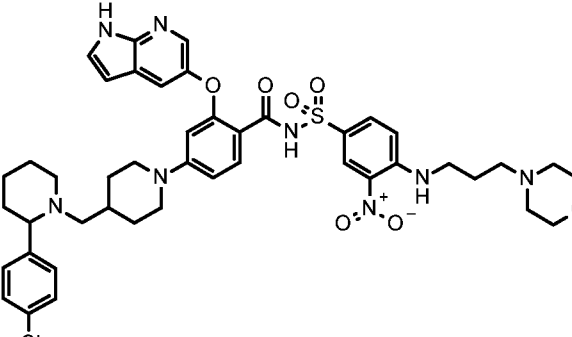
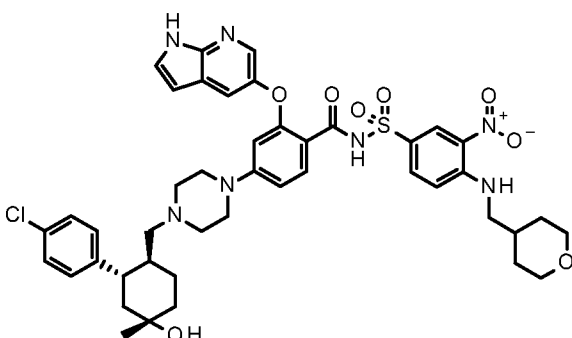
		2.20 (m, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.26 (m, 3H)
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.66 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.19 (m, 6H), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.69 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 4H)
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.57 (m, 2H), 8.46 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.84 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.96 (m, 6H), 2.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.28 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.99 (m, 6H)
38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.66 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.08 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 1.68 (m, 8H), 1.18 (m, 15H)
39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.68 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz,

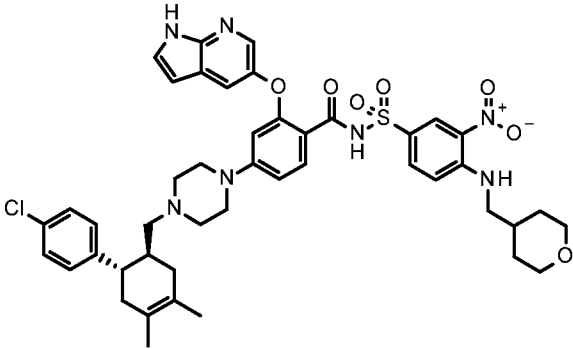
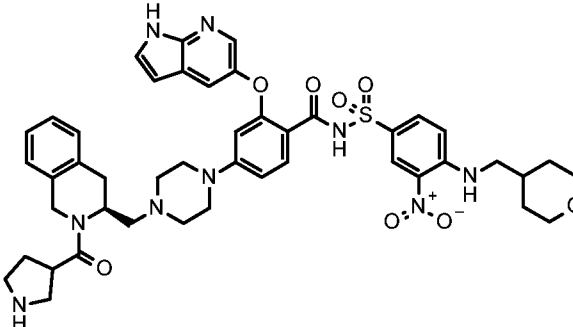
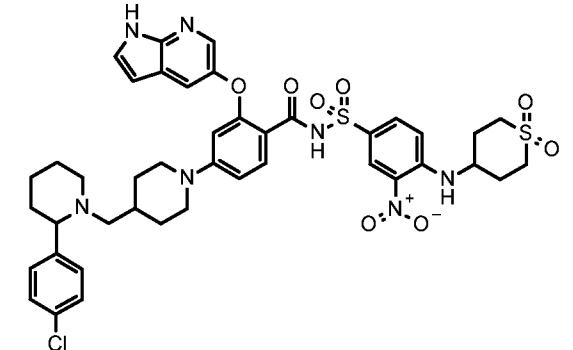
		<p>1H), 6.72 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.26 (m, 3H), 2.74 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.31 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.24 (m, 8H), 1.09 (m, 3H)</p>
40		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆), δ: 11.67 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.28 (m, 7H), 2.98 (m, 8H), 2.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.00 (m, 7H)</p>
57		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆), δ: 11.67 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.38 (dt, $J = 3.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.29 (m, 3H), 2.92 (m, 8H), 2.27 (m, 6H), 1.89 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.98 (m, 6H)</p>
61		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆), δ: 11.68 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.57 (m, 7H), 3.08 (m, 2H),</p>

		2.63 (m, 2H), 1.18-2.06 (m, 14H), 0.72 (s, 2H)
62		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.20 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.2 Hz, 2H), 3.69 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.46 (m, 17H), 0.81 (m, 2H)
63		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.67 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.19-2.14 (m, 12H), 0.73 (s, 2H)
64		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.13 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.28 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.10-2.09 (m, 17H), 0.79 (m, 2H)

65		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 11.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 0.99-2.10 (m, 17H), 0.83 (m, 2H)
66		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 11.67 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 3.12 (s, 4H), 2.35 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.27 (tt, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 2H)
67		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 11.69 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.08 (m, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.22 (m, 4H)
68		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 11.71 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.51 (m,

		2H), 7.36 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.38 (m, 3H), 5.84 (m, 1H), 3.81 (m, 6H), 3.28 (m, 8H), 3.03 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.23 (m, 3H)
69		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.69 (m, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.25 (m, 12H), 2.25 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.28 (m, 7H)
70		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.68 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.25 (m, 8H), 1.85 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.25 (m, 2H)
71		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.68 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.04 (m, 11H), 1.61 (m, 6H), 1.25 (m, 3H)

72		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.69 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.10 (s, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (m, 9H), 1.93 (m, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.26 (m, 3H)
73		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.04 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.61 (m, 7H), 3.43 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.17-2.03 (m, 15H), 0.73 (m, 2H)
74		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.66 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.21 (m, 6H)

75		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.67 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.67-2.24 (m, 13H), 1.58 (m, 8H), 1.23 (m, 2H)
78		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.71 (m, 2H), 11.15 (m, 1H), 9.12 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.19 (m, 5H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.87 (m, 2H), 3.78 (m, 6H), 3.30 (m, 17H), 2.72 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)
79		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ: 11.66 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.29 (m, 6H), 6.64 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.11-2.04 (m, 10H), 0.72 (m, 4H)

Пример 13. Первичные пробы РРІ ингибирования.

[0289] Анализ BCL-2 TR-FRET (BPS Bioscience, #50222) Условия анализа: использовались следующие концентрации и время анализа: 3 нг BCL-2, 5 мкл 1:100 анти-His-Tb-меченого донора, 5 мкл 1:100 меченного красителем акцептора, 5 мкл 1:40 пептида BCL-2. лиганд и 2 мкл испытуемого соединения при времени инкубации 60 мин. Результаты анализа считывали с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG

Labtech) со следующими параметрами: TR FRET, 340ex/620 и 665em; задержка 60 мкс; и интеграцией 500 мкс.

[0290] Анализ BCL-XL TR-FRET (BPS Bioscience, #50223) Условия анализа: использовались следующие концентрации и время анализа: 10,5 нг BCL-XL, 5 мкл 1:100 анти-His-Tb-меченого донора, 5 мкл 1:100 меченого красителем акцептора, 5 мкл 1:80 пептида BCL-XL лиганд и 2 мкл испытуемого соединения при времени инкубации 60 мин. Результаты анализа считывали с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG Labtech) со следующими параметрами: TR FRET, 340ex/620 и 665em; задержка 60 мкс; и интеграцией 500 мкс.

[0291] MCL-1 TR-FRET Assay (BPS Bioscience, #79506) Assay Condition: The following assay concentrations and times were used: 10 ng MCL-1, 5ul of 1:200 anti-His Tb-labeled donor, 5ul of 1:200 Dye-labeled acceptor, 5ul of 1:10 MCL-1 Peptide Ligand, and 2ul of test compound, with 60 min incubation time. The results of the assay were read using a Clariostar (BMG Labtech) plate reader with the following parameters: TR FRET, 340ex/620 and 665em; 60 μ sec Delay; and 500 μ sec integration.

[0292] В таблице А присвоен код активности для анализа BCL-2 TR-FRET: А, В, С или D. В соответствии с кодом А представляет собой значение $IC_{50} \leq 5$ нМ; В представляет собой $IC_{50} > 5$ нМ и ≤ 10 нМ; С представляет собой $IC_{50} > 10$ нМ и ≤ 50 нМ D представляет собой $IC_{50} > 50$ нМ.

[0293] В таблице А присвоен код активности для анализа BCL-XL TR-FRET: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение $IC_{50} \leq 2000$ нМ; В представляет значения $IC_{50} > 2000$ нМ и ≤ 4000 нМ; С представляет значения $IC_{50} > 4000$ нМ.

Таблица А. Первичное ингибирование PPI

Соединение №	BCL2	BCLxL
1	C	C
2	D	C
3	C	B
4	D	C
5	C	A
6	D	A

Соединение №	BCL2	BCLxL
7	C	C
8	D	A
9	D	B
10	D	N/A
11	D	C
12	D	C
13	D	C
14	D	N/A
15	D	C
16	D	C
17	D	C
19	D	C
20	D	C
22	D	C
27	D	B
28	A	A
33	C	C
34	C	B
35	D	C
36	D	C
37	D	C
38	D	C
39	D	C
40	D	C
41	D	C
43	D	C
44	D	C
45	D	C
46	D	C
47	C	C

Соединение №	BCL2	BCLxL
48	D	C
49	C	C
50	D	C
51	C	C
52	B	A
54	C	B
55	D	C
56	C	B
57	D	C
58	C	C
59	C	B
60	D	C
61	D	A
62	D	A
63	D	B
64	D	C
65	D	C
66	D	C
67	C	N/A
68	D	C
69	D	C
70	D	C
71	C	C
72	D	A
73	C	B
74	C	B
75	D	A
76	B	A
77	D	C
78	B	B

Соединение №	BCL2	BCLxL
79	D	C
80	D	A

Пример 14. Анализы жизнеспособности клеток (клеточные линии HEK293, RS4-11, MOLT-4)

[0294] Условия анализа: Использовали культуральную среду для HEK293 – DMEM (PanEco, кат. № C420), для остальных клеточных линий – культуральную среду RPMI-1640 (PanEco, кат. № C363).

[0295] Процедура анализа: Соединения готовили в виде исходных растворов 200x с последовательным разведением в 100% DMSO с конечной концентрацией 1x. Рассеивали по 40 мкл в 384-луночные планшеты в концентрации 2000 клеток на лунку для HEK293 и в концентрации 4000 клеток на лунку для остальных клеточных линий с помощью роботизированной станции Biomek (Beckman). Перед добавлением соединений клетки инкубировали при 37°C (HEK293 инкубировали в течение суток перед добавлением соединений).

[0296] Планшет для разбавления готовили путем заливки 78 мкл соответствующей культуральной среды с использованием роботизированной станции Biomek (Beckman). Последовательно с помощью роботизированной станции отбирали 2 мкл веществ и добавляли к 78 мкл питательной среды (разведение соединений 40x). Брали оттуда по 10 мкл и добавляли в планшеты к клеткам (разведение соединений 5x). Планшеты инкубировали в течение 3 сут при температуре 37°C. Через 3 дня к клеткам добавляли 10 мкл CellTiter-Glo (Promega) и измеряли люминесценцию.

[0297] В таблице В присвоен код активности для анализа RS4-11: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение $CC50 \leq 0,1$ мкМ; В представляет $CC50 > 0,1$ мкМ и $\leq 0,2$ мкМ; С представляет собой $CC50 > 0,2$ мкМ.

[0298] В таблице В присвоен код активности для анализа MOLT-4: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение $CC50 \leq 2$ мкМ; В представляет $CC50 > 2$ мкМ и ≤ 10 мкМ; С представляет собой $CC50 > 10$ мкМ.

[0299] В Таблице В присвоен код активности для анализа НЕК293: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение $CC50 \leq 10$ мкМ; В представляет собой $CC50 > 10$ мкМ и ≤ 25 мкМ; С представляет собой $CC50 > 25$ мкМ.

Таблица В. Эффективность и цитотоксичность клеточных моделей.

соединение №	RS4-11	MOLT-4	НЕК293
1	С	В	С
2	С	С	С
3	С	В	С
4	С	В	С
5	С	В	С
6	С	В	С
7	С	В	С
8	С	В	С
9	С	В	С
10	С	С	А
11	С	В	С
12	С	С	С
13	С	А	А
16	С	С	С
17	С	С	С
19	С	С	С
20	С	В	С
22	С	В	С
27	С	В	С
28	В	В	С
30	С	В	С
31	В	В	В
33	С	В	С
35	С	В	С
36	С	В	В

39	C	B	C
40	C	B	B
41	C	B	C
42	C	B	C
43	C	B	C
44	C	B	C
45	C	C	C
46	C	B	C
47	C	B	B
48	C	C	C
49	C	B	C
50	C	C	C
51	C	B	C
52	A	B	B
53	C	C	C
54	B	B	B
55	C	B	C
56	C	C	C
57	C	B	B
58	C	B	C
59	C	B	C
61	B	B	C
62	C	B	B
63	C	B	C
64	C	C	B
65	C	C	B
66	C	B	B
68	C	B	B
69	C	B	n/d
70	C	C	B
72	C	C	C
73	C	B	B

74	C	B	B
75	C	B	C
77	C	B	B
78	C	C	C
79	C	B	C
80	C	C	B
81	C	B	B

Пример 15. Активация Cas-3/7

[0300] Принцип анализа: Анализ Caspase-Glo 3/7 представляет собой гомогенный люминесцентный анализ, который измеряет активность каспаз-3 и -7. Анализ обеспечивает люминогенный субстрат каспазы-3/7, который содержит тетрапептидную последовательность DEVD, в реагенте, оптимизированном для активности каспазы.

[0301] Процедура анализа: Инкубируйте клетки RS4-11 с различными концентрациями испытуемых соединений в течение 3,5 ч во влажном инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ и 30 мин при комнатной температуре. Добавьте по 15 мкл реагента Caspase-Glo в каждую лунку и инкубируйте планшет в течение 30 мин при комнатной температуре. Чтение на приборе ClarioStar Plus.

[0302] Материалы: Promega Caspase-Glo (Promega, #8212); Замороженные клетки RS4-11; 384-луночный белый планшет (Corning, #3570).

[0303] Инструменты: ClarioStar Plus; Biomek FX для работы с жидкостями (Beckman Coulter).

[0304] В таблице C присвоен код активности для анализа Cas-3/7: A, B или C. В соответствии с кодом A представляет значение EC₅₀ ≤ 0,1 мкМ; B представляет EC₅₀ > 0,1 мкМ и ≤ 0,25 мкМ; C представляет EC₅₀ > 0,25 мкМ.

Таблица С. Активация каспазы-3/7.

Соединение №	Cas-3/7
2	C
3	C
4	C
5	C

Соединение №	Cas-3/7
6	C
7	C
8	C
9	C
11	C
13	C
20	C
22	C
28	B
30	C
31	B
33	C
35	C
36	C
37	C
38	C
39	C
40	C
41	C
42	C
43	C
44	C
45	C
46	C
47	C
48	C
49	C
50	C
51	C
52	A
53	C

Соединение №	Cas-3/7
54	B
55	C
56	C
57	C
58	C
59	C
61	C
63	C
67	C
72	C
75	C
78	C
79	C
80	C

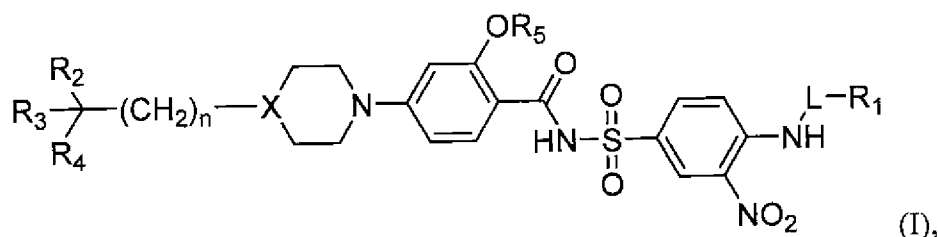
Эквиваленты

[0305] Специалисты в данной области распознают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

Формула изобретения

по формуле (I)

1. Соединение формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры,

где:

X выбирают из N и CH;

L выбран из связи, C₁-C₆ алкиленила, C₂-C₆ алкениленила, C₂-C₆ алкиниленила, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR_L-, -NR_L- и -O-;

R_L выбран из H и C₁-C₃ алкила;

R₁ выбран из C₁-C₆ алкила, -N(R₆)₂, C₃-C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены один или несколько R₆, где, когда R₁ представляет собой -N(R₆)₂, тогда L не является -NR_L- или -O-;

R₂ выбран из C₃-C₁₀ циклоалкила, C₃-C₁₀ циклоалкенила, арила, 3-15-членного гетероциклила и гетероарила, где циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₇;

R₃ выбран из H, C₁-C₆ алкила и арила, где арил необязательно замещен одним или несколькими R₈;

или R₂ и R₃ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₆-C₁₆ арила, необязательно замещенного одним или несколькими R₇;

R₄ выбран из H и -OH;

R₅ выбран из арила и 5-10-членного гетероарила, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R₉;

каждый R₆ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, -OR₁₅, оксо, -CN, -C(O)R₁₂, -C(O)N(R₁₂)₂, -(CH₂)₆OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHS(O)₂R₁₂, -S(O)₂N(R₁₂)₂, -S(O)₂R₁₂, C₃-C₁₀ циклоалкил, арил, 3-10-членный гетероциклил и гетероарил, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителей выбранных из галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆

алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, амино, алкиламино, диалкиламино, -ОН, оксо, -CN, C₃-C₁₀-циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₇ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -ОН, оксо, -C(O)R₁₀, арила и гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₁₁;

каждый R₈ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила и -ОН;

каждый R₉ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, -CN, -C(O)N(R₁₂)₂, -C(O)OR₁₂, -(CH₂)₆OR₁₂, -ОН, оксо, -N(R₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHS(O)₂R₁₂ и -S(O)₂N(R₁₂)₂;

каждый R₁₀ независимо выбран из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -(CH₂)_p-N(R₁₃)₂, C₃-C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила, где циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₁₄;

каждый R₁₁ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₁₀ циклоалкила, -OR₁₅, арила, 3- до 10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₂ независимо выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₁₀ циклоалкила, арила, 10-членного гетероциклила и гетероарила;

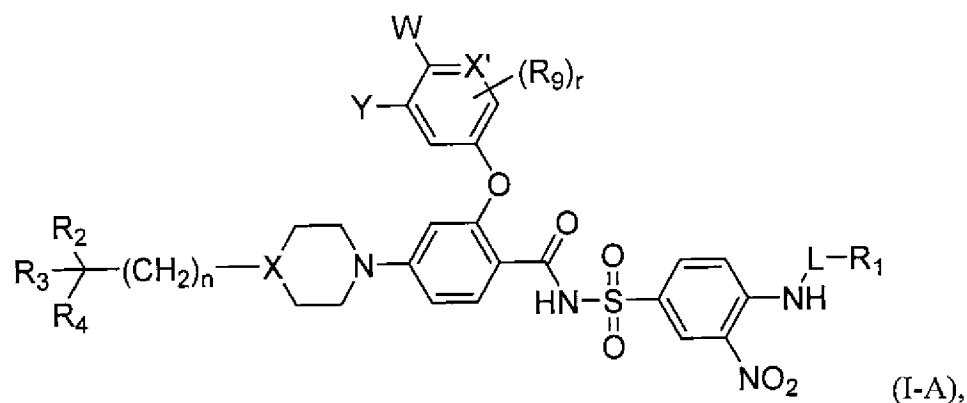
каждый R₁₃ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₄ выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₁₀ циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила;

каждый R₁₅ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, C₃-C₁₀ циклоалкила, -(CH₂)_q-арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила; и

каждый n, o, p и q представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер,

где:

X' выбран из N и CH;

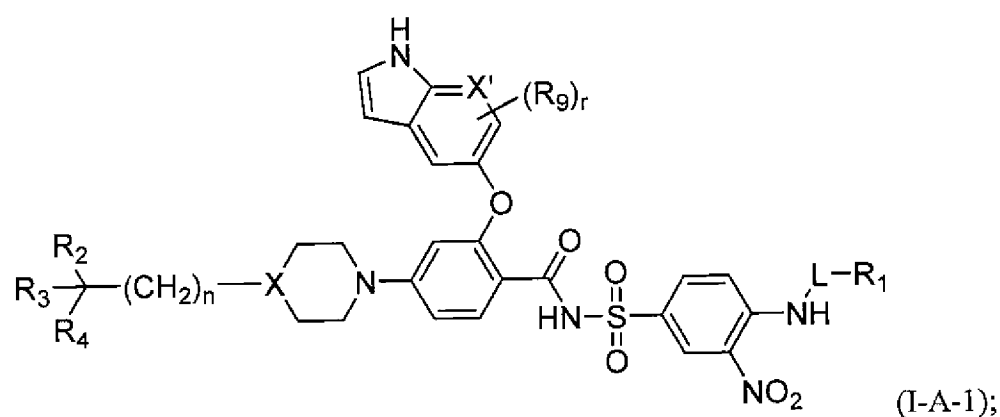
W выбран из H, -OH, -N(R₁₂)₂ и -NHC(O)R₁₂;

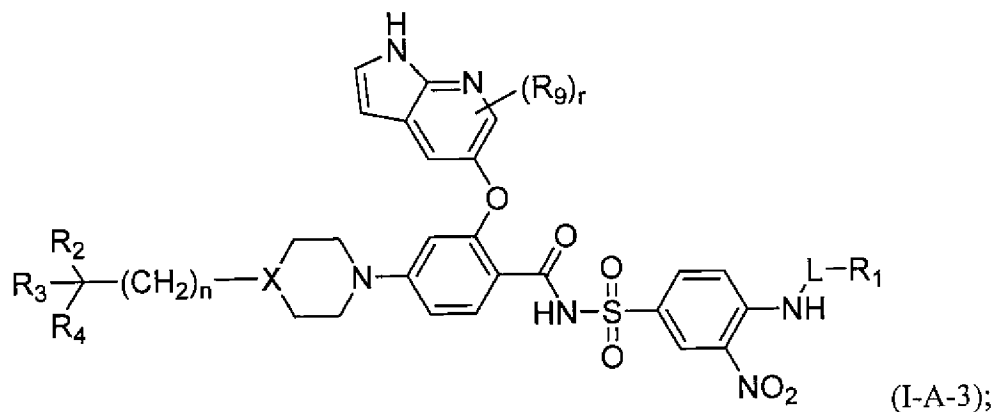
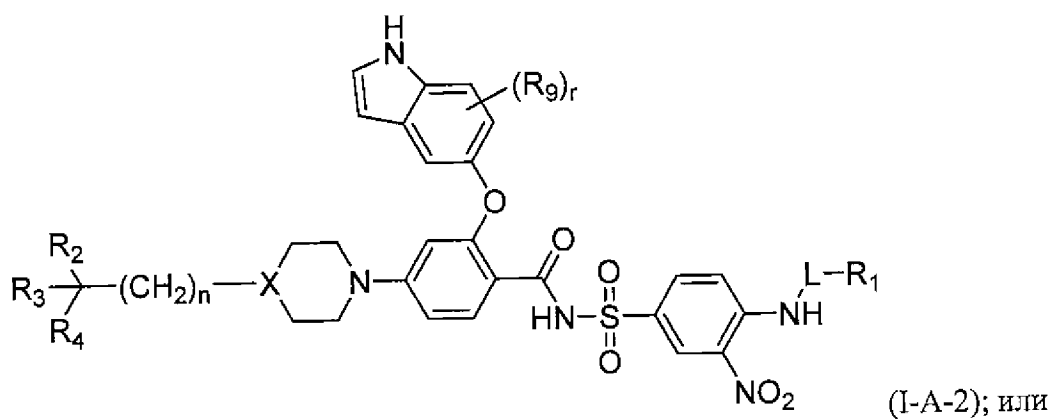
Y выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила и -CN;

или W и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, объединяются, образуя 5- или 6-членный гетероарил;

r представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

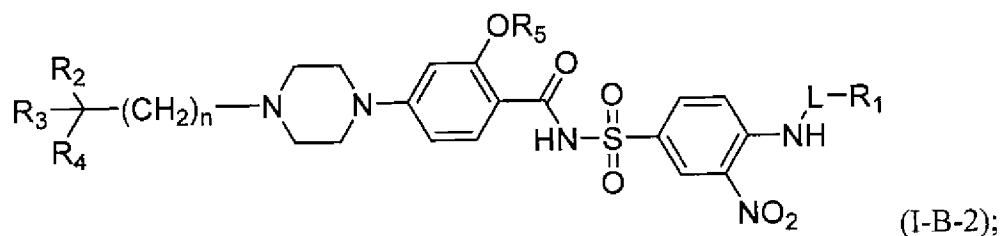
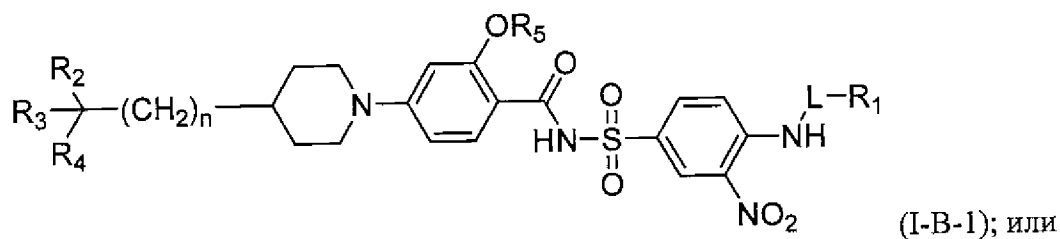
3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) или (I-A-3):





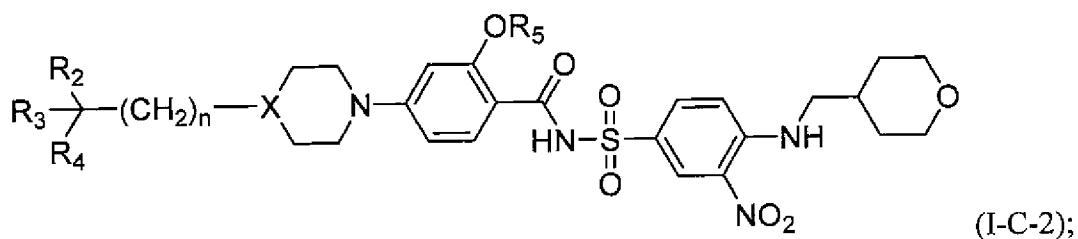
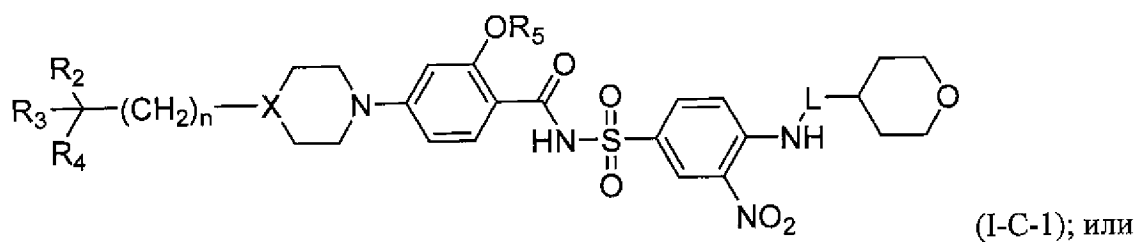
или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-B-1) или (I-B-2):



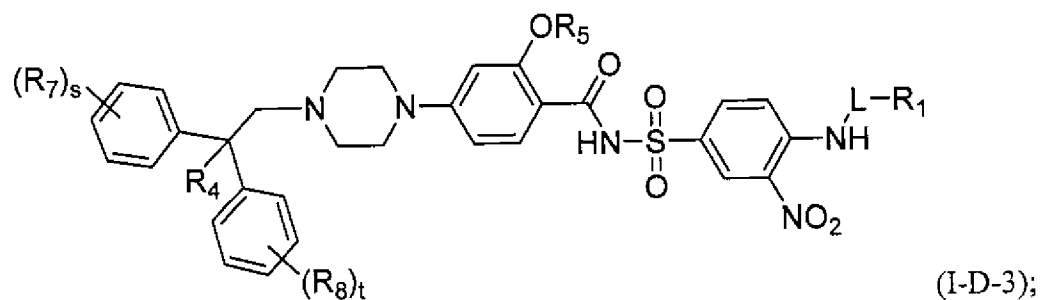
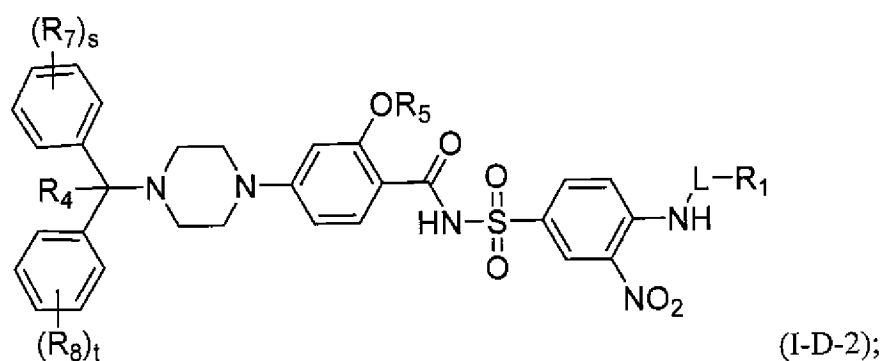
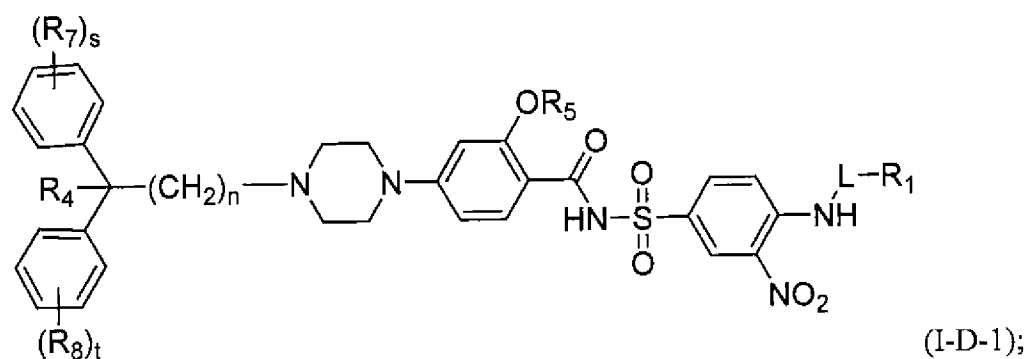
или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер.

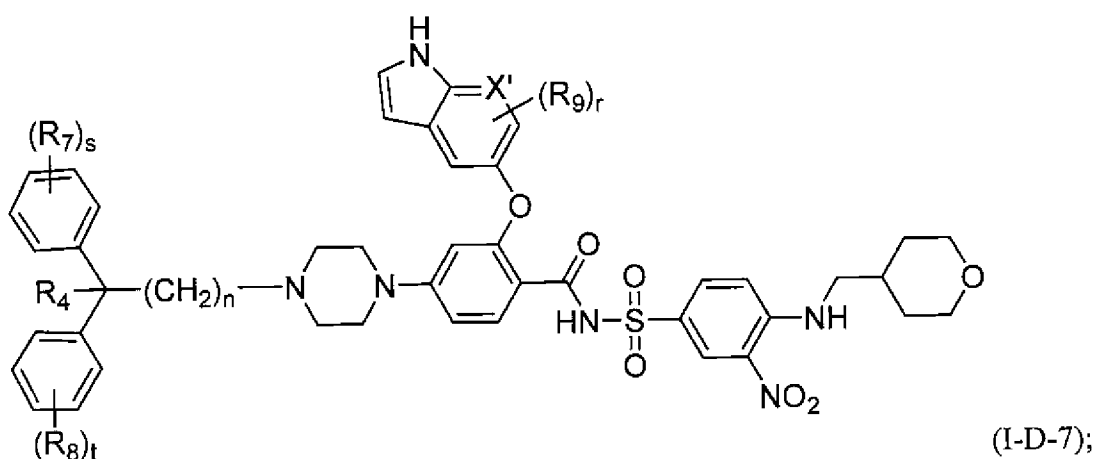
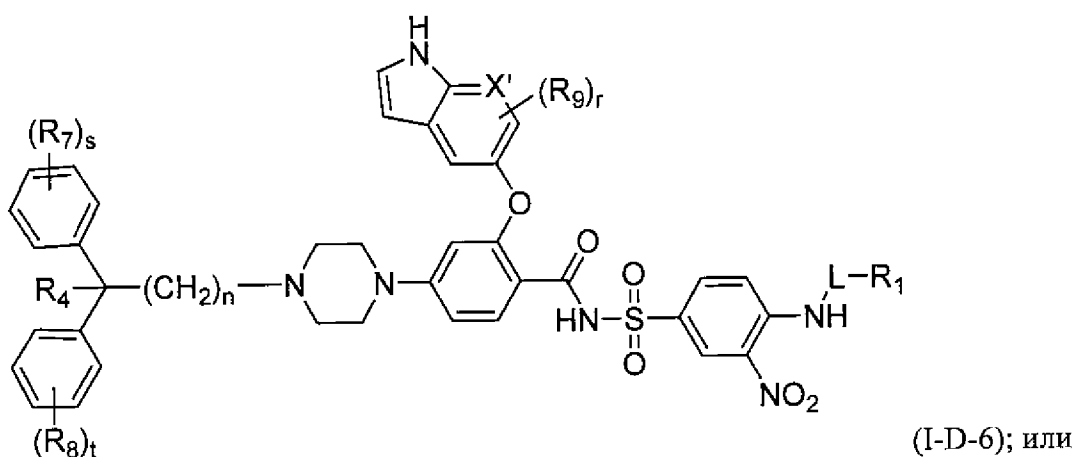
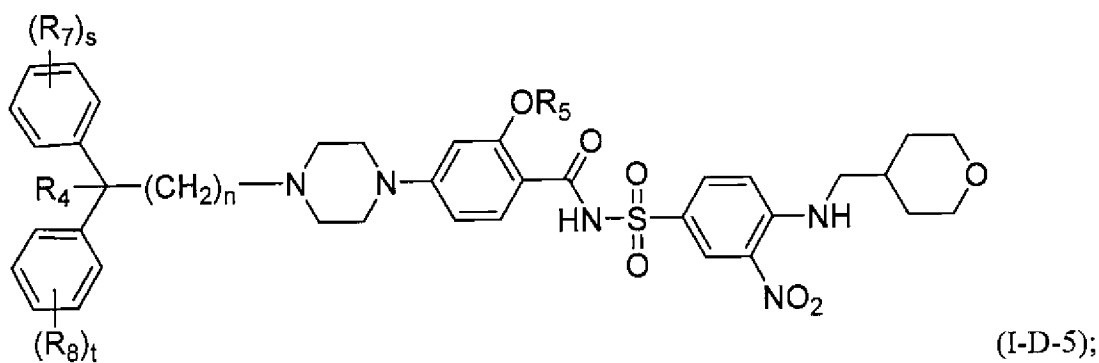
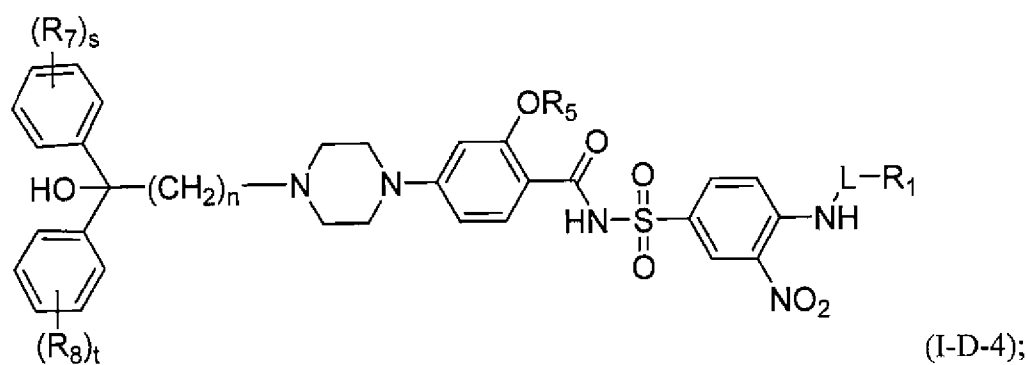
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-C-1) или (I-C-2):



или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер.

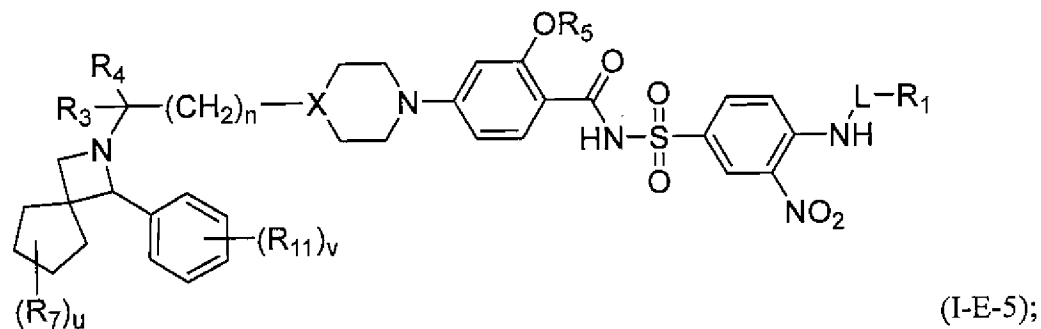
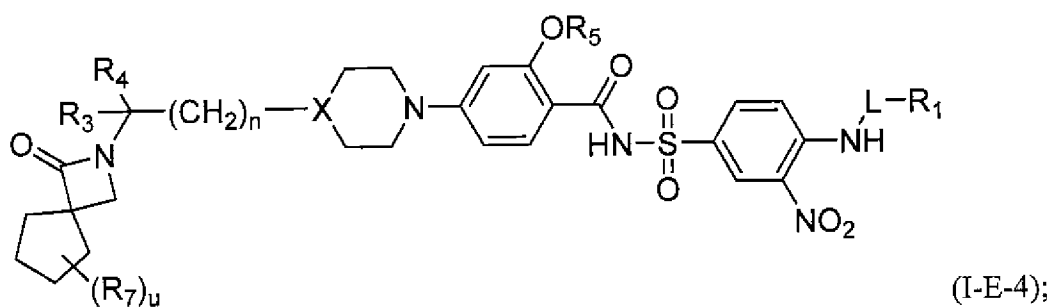
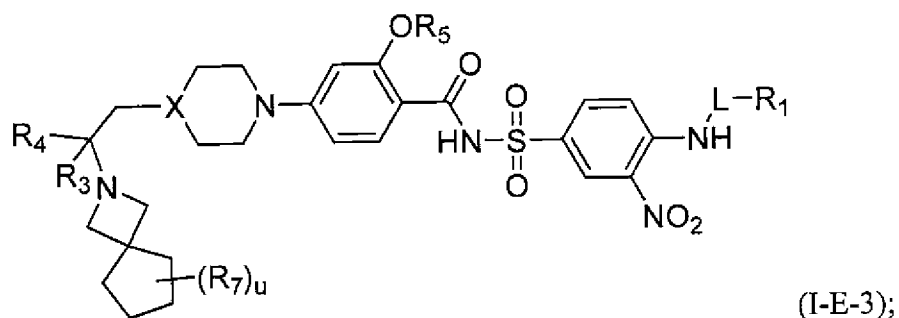
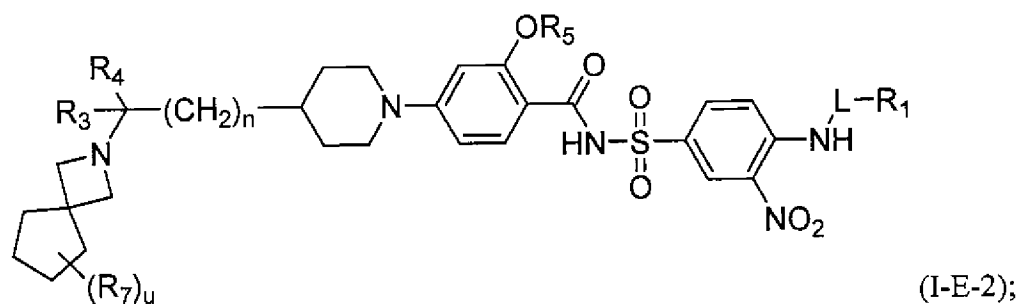
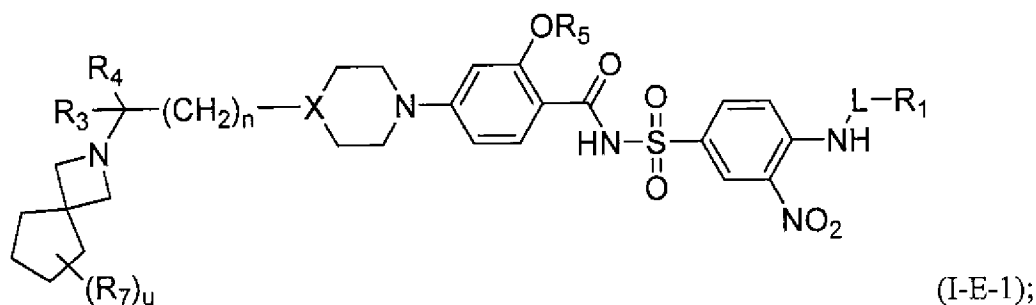
6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-D-1), (I-D-2), (I-D-3), (I-D-4), (I-D-5), (I-D-6), или (I-D-7):

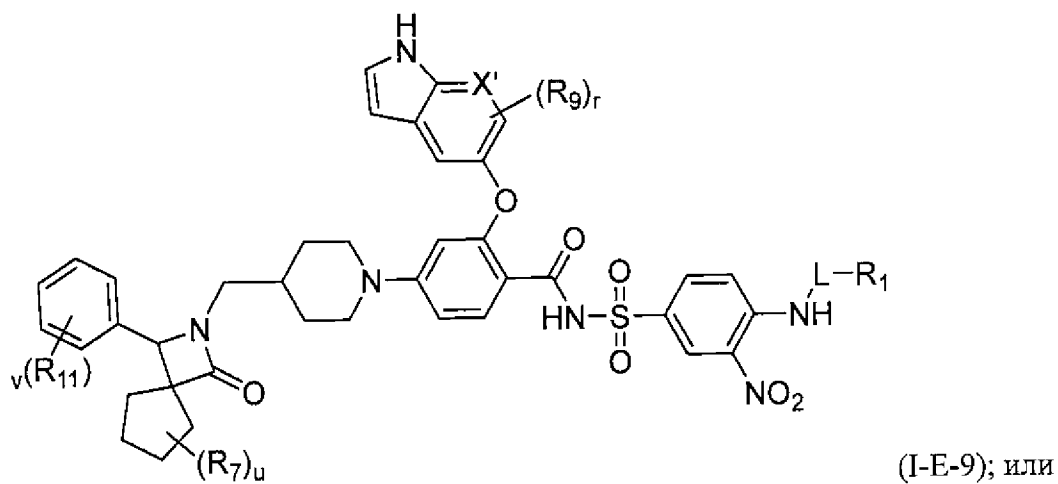
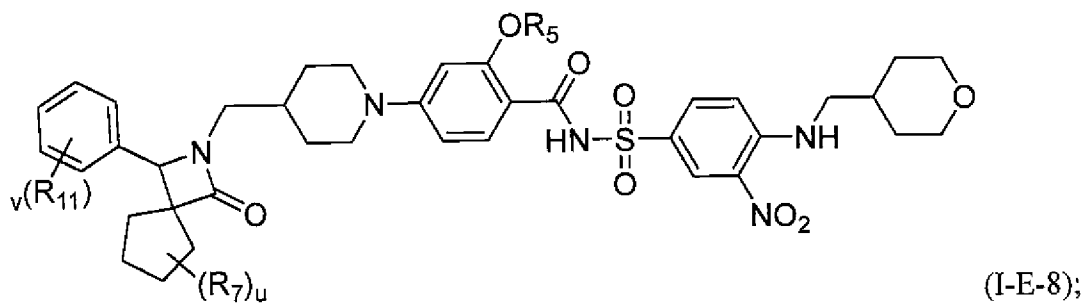
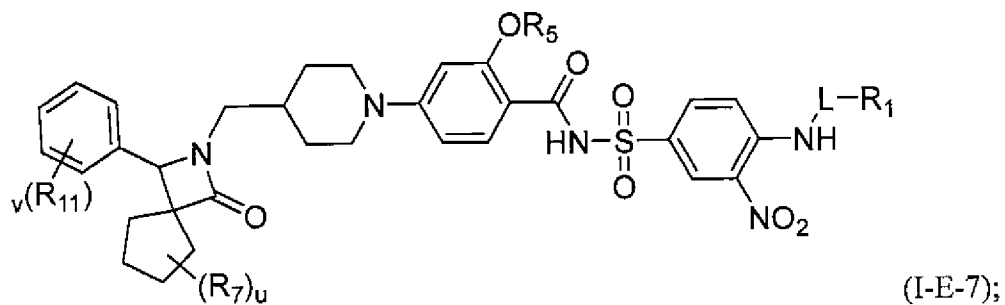
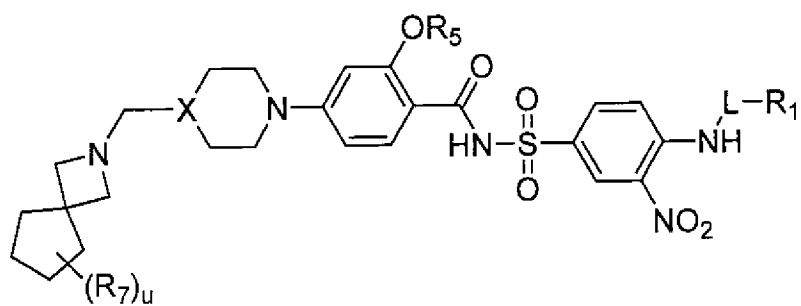


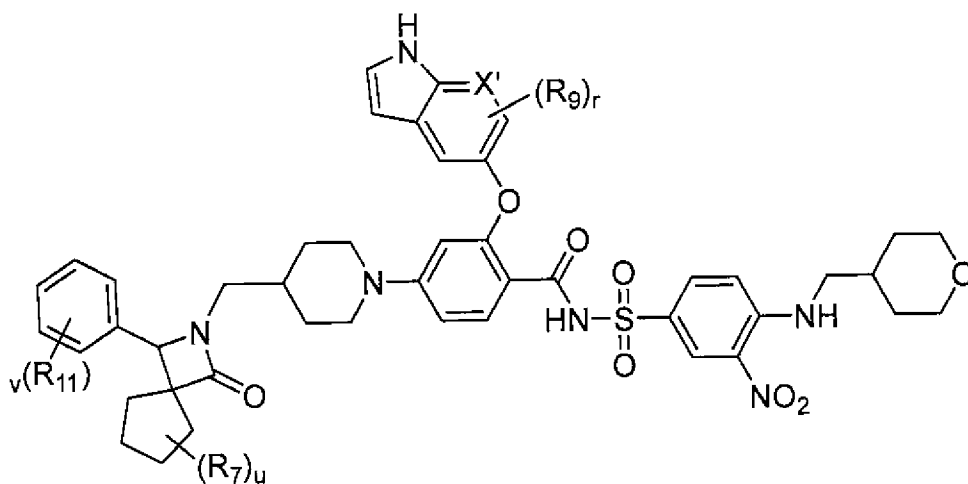


или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер, где X' выбран из N и CH, а r, s и t представляют собой целые числа, каждый независимо, в каждом случае, выбранный из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-E-1), (I-E-2), (I-E-3), (I-E-4), (I-E-5), (I-E-6), (I-E-7), (I-E-8), (I-E-9) или (I-E-10):



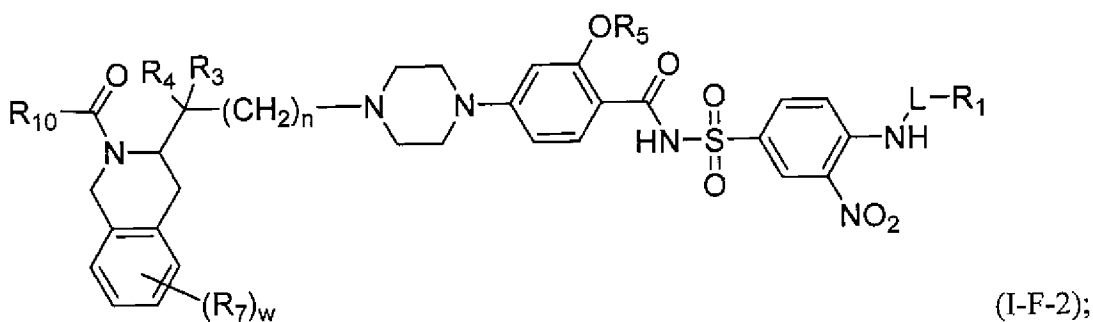
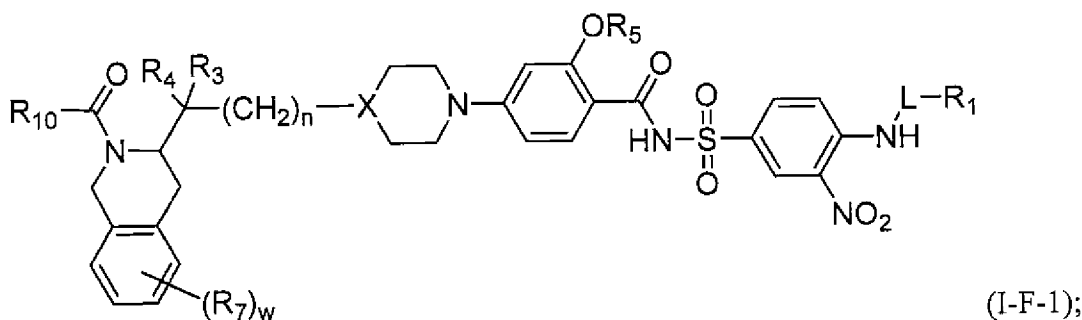


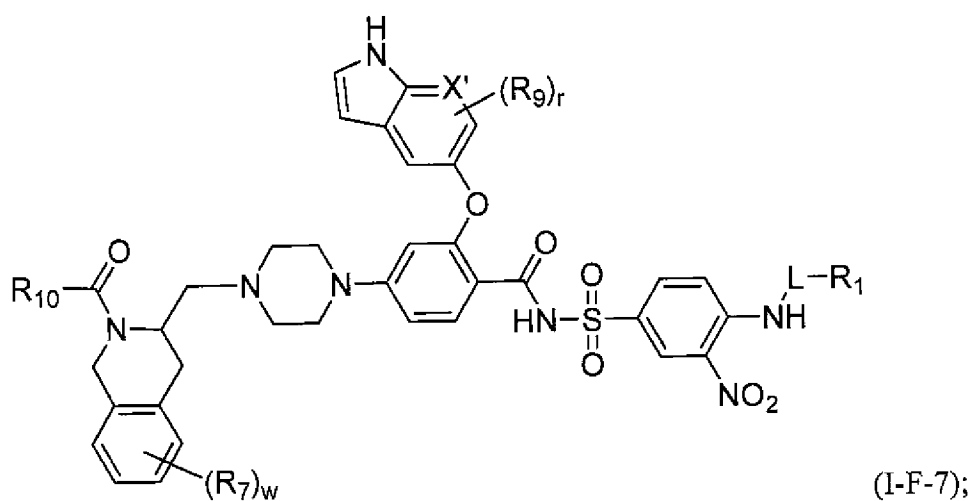
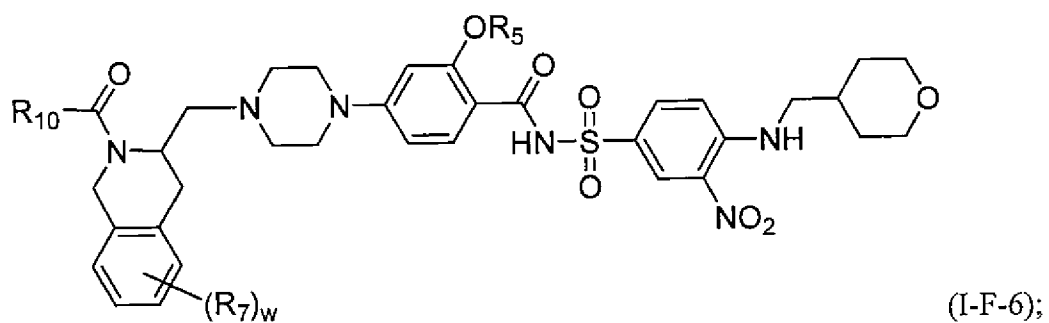
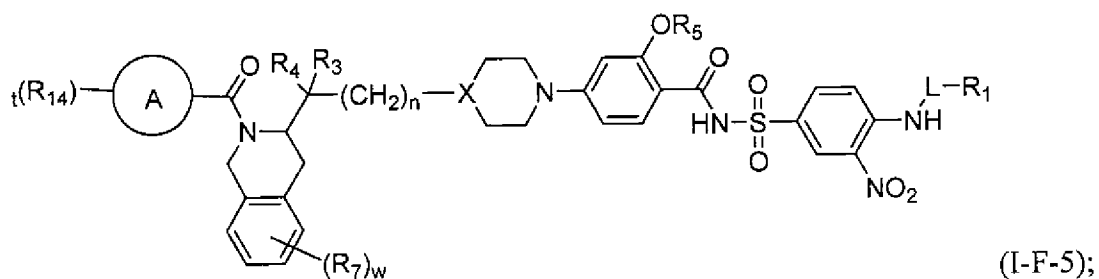
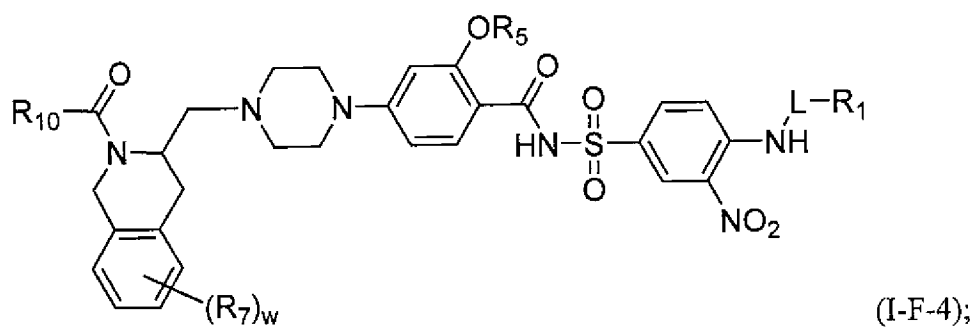
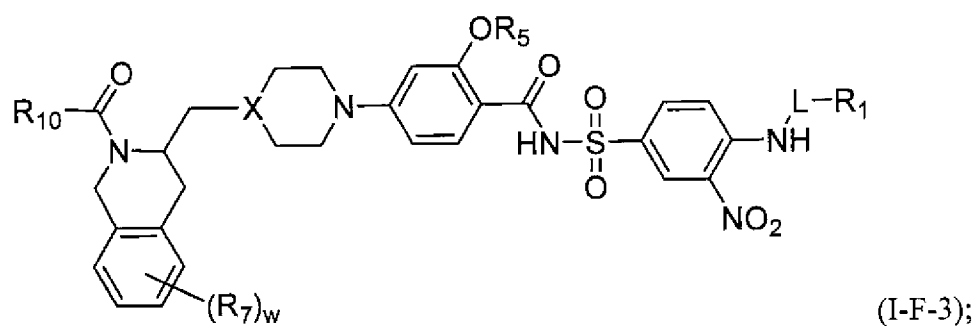


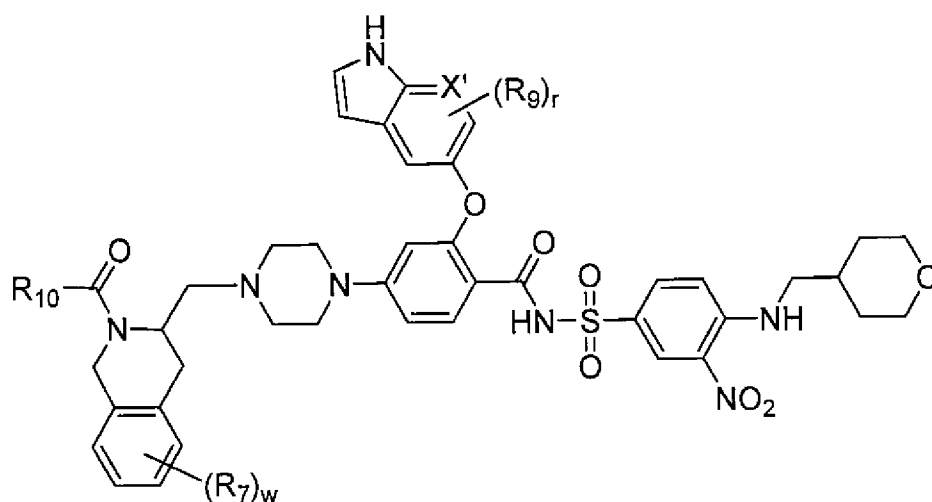
или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер,

где X' выбран из N и CH, а r, u и v являются целыми числами в каждом случае, каждый из которых независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

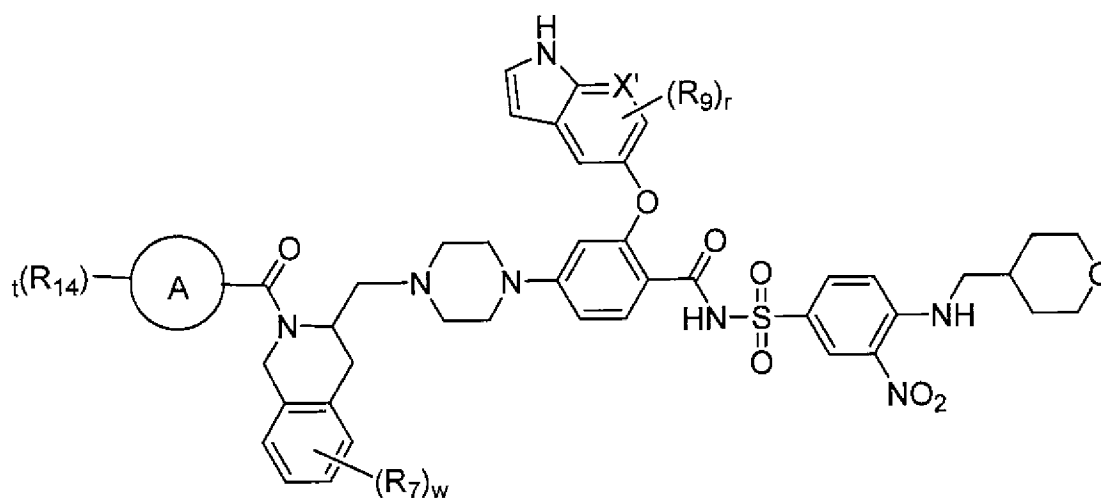
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-F-1), (I-F-2), (I-F-3), (I-F-4), (I-F-5), (I-F-6), (I-F-7), (I-F-8) или (I-F-9):







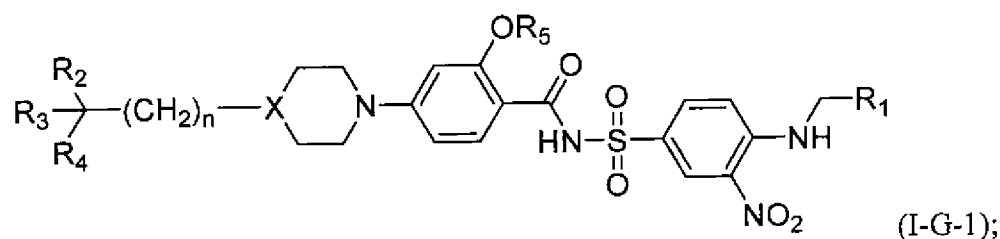
(I-F-8); или



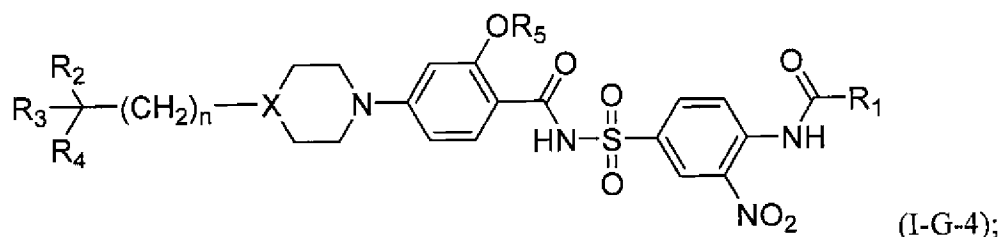
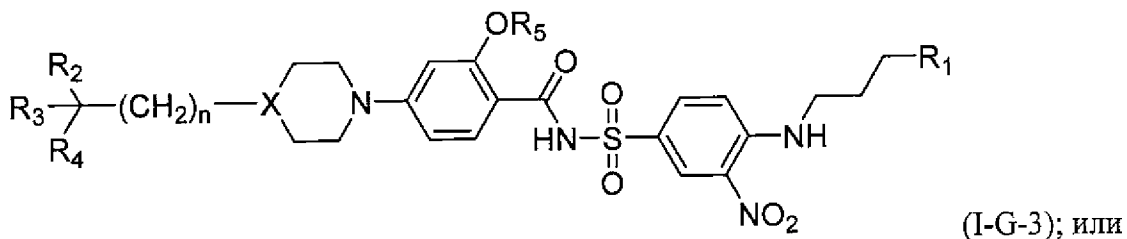
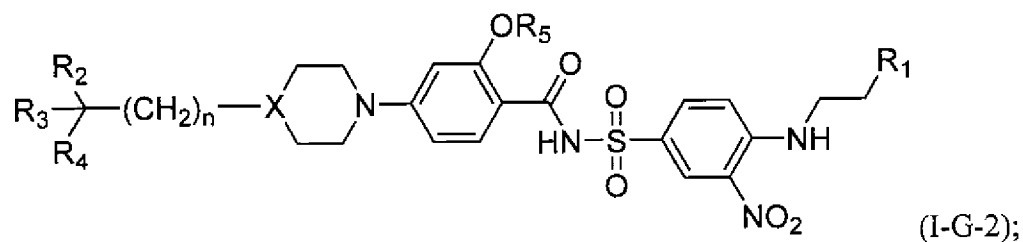
(I-F-9);

или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер, где X' выбран из N и CH, r , w и t представляют собой целые числа в каждом случае, каждый из которых независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, а кольцо A выбрано из C_3-C_{10} циклоалкила, арила, 3-10-членного гетероциклила и гетероарила.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой соединение формулы (I-G-1), (I-G-2), (I-G-3) или (I-G-4):

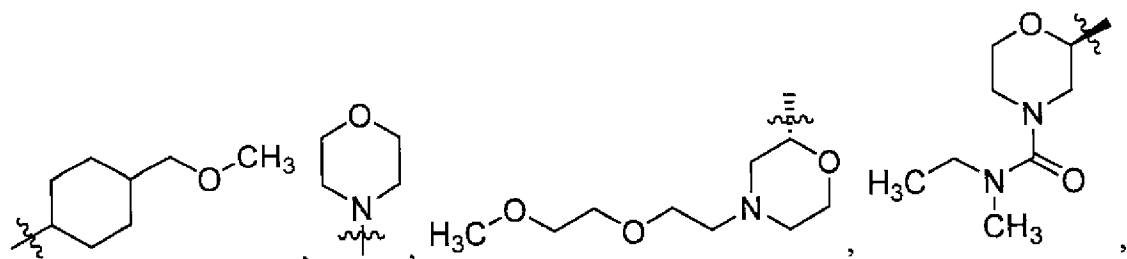


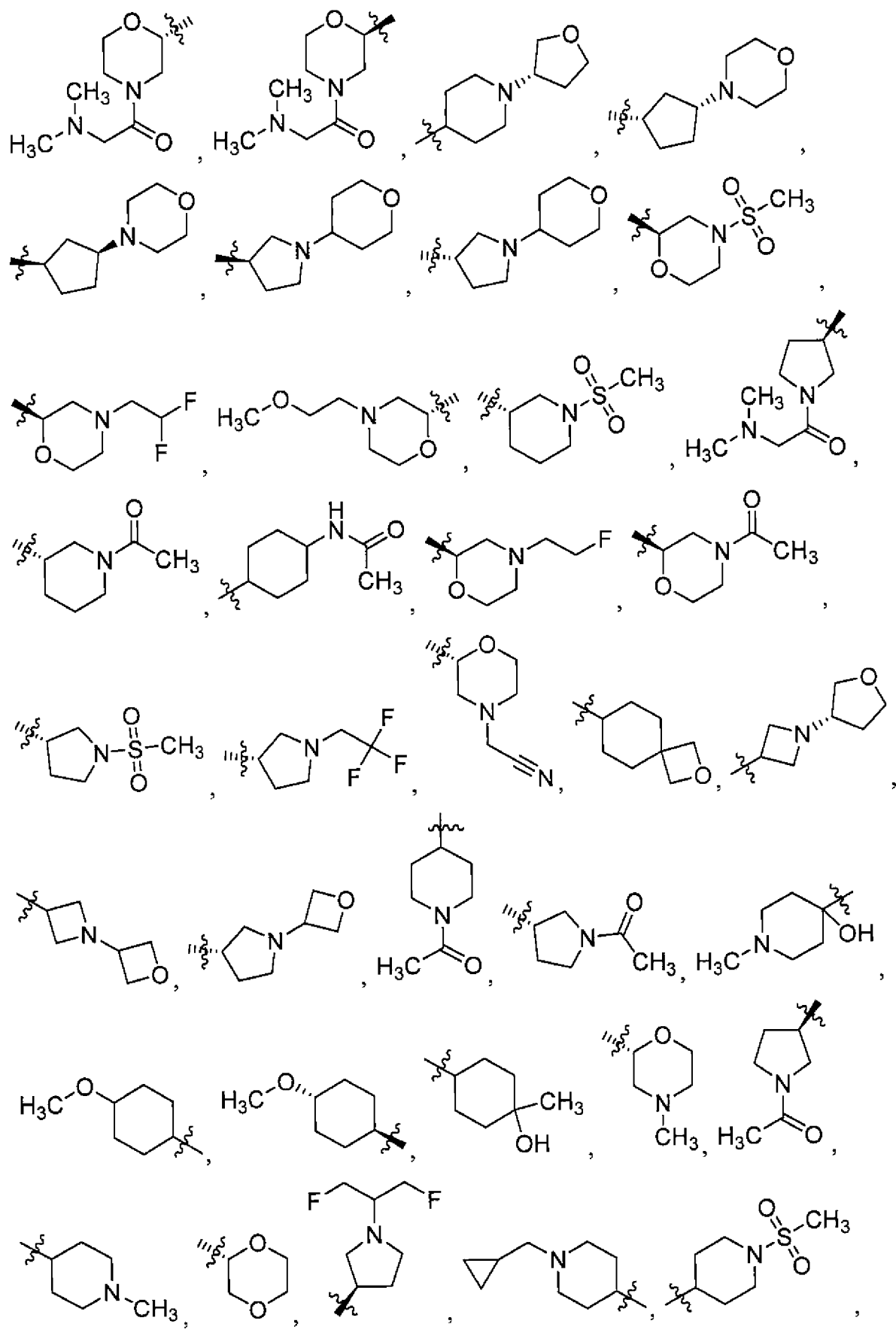
(I-G-1);

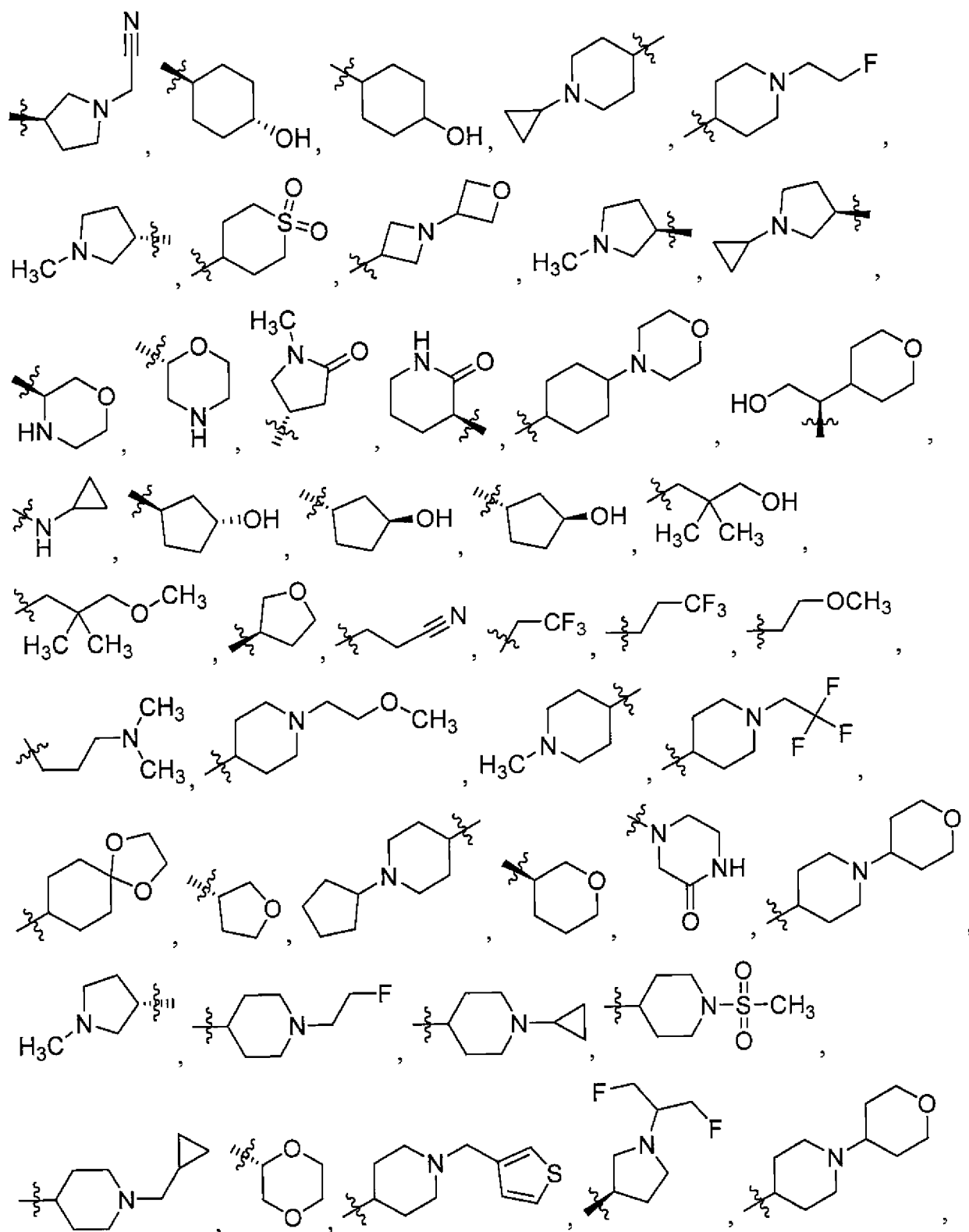


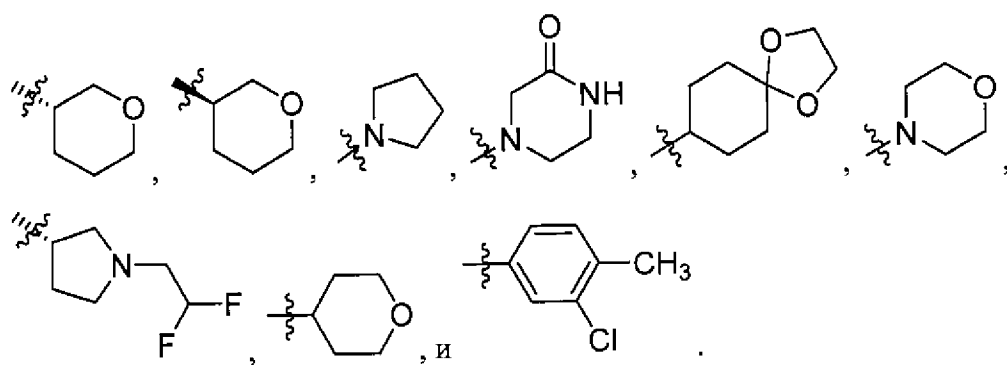
или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой N.
11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой CH.
12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L представляет собой связь.
13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L представляет собой C₁-C₆ алкиленил.
14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что L представляет собой метиленил.
15. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что L представляет собой пропиленил.
16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L представляет собой -C(O)-.
17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₁ представляет собой арил.
18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₁ представляет собой гетероцикл.
19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₁ представляет собой 6-членный гетероцикл.
20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₁ выбран из -CF₃, -N(CH₃)₂,

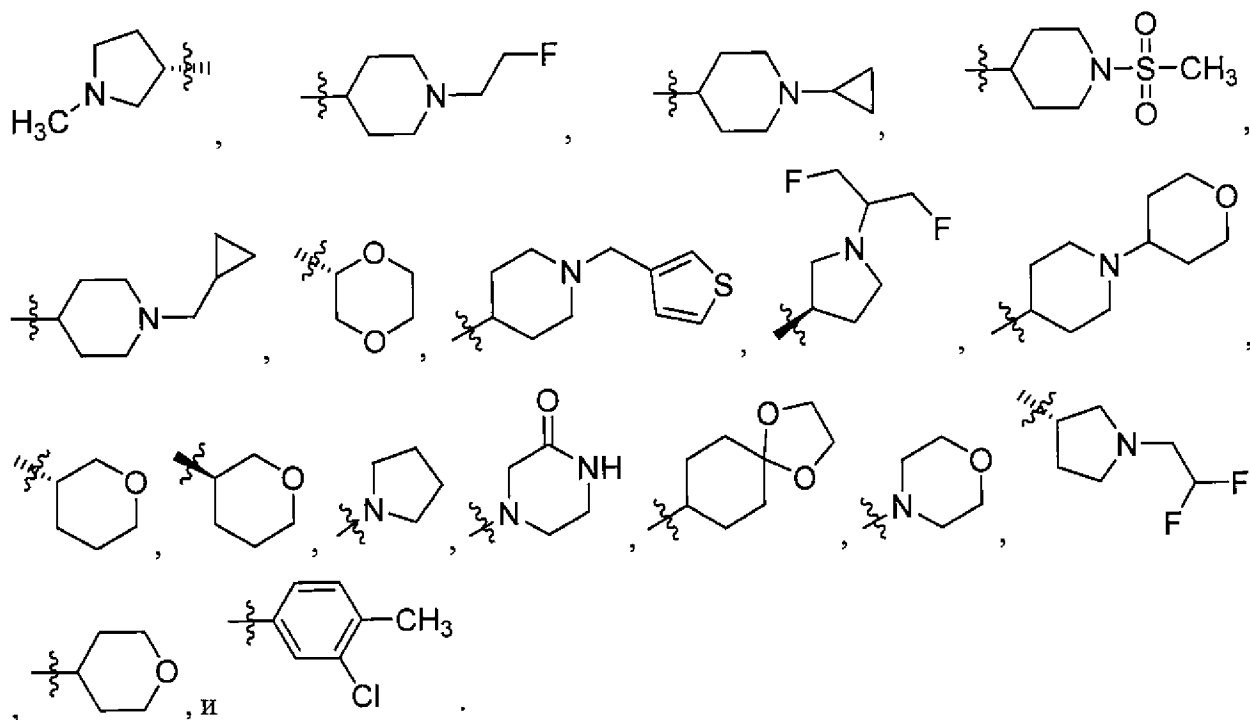




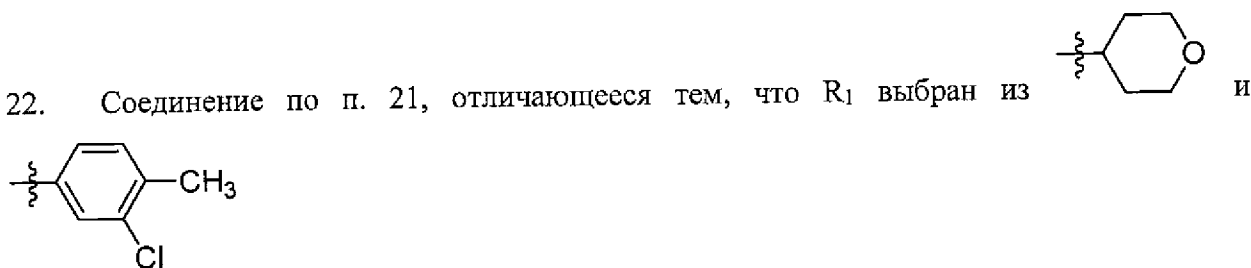




21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что R_1 выбран из $-CF_3$, $-N(CH_3)_2$,



22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что R_1 выбран из



23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой арил.

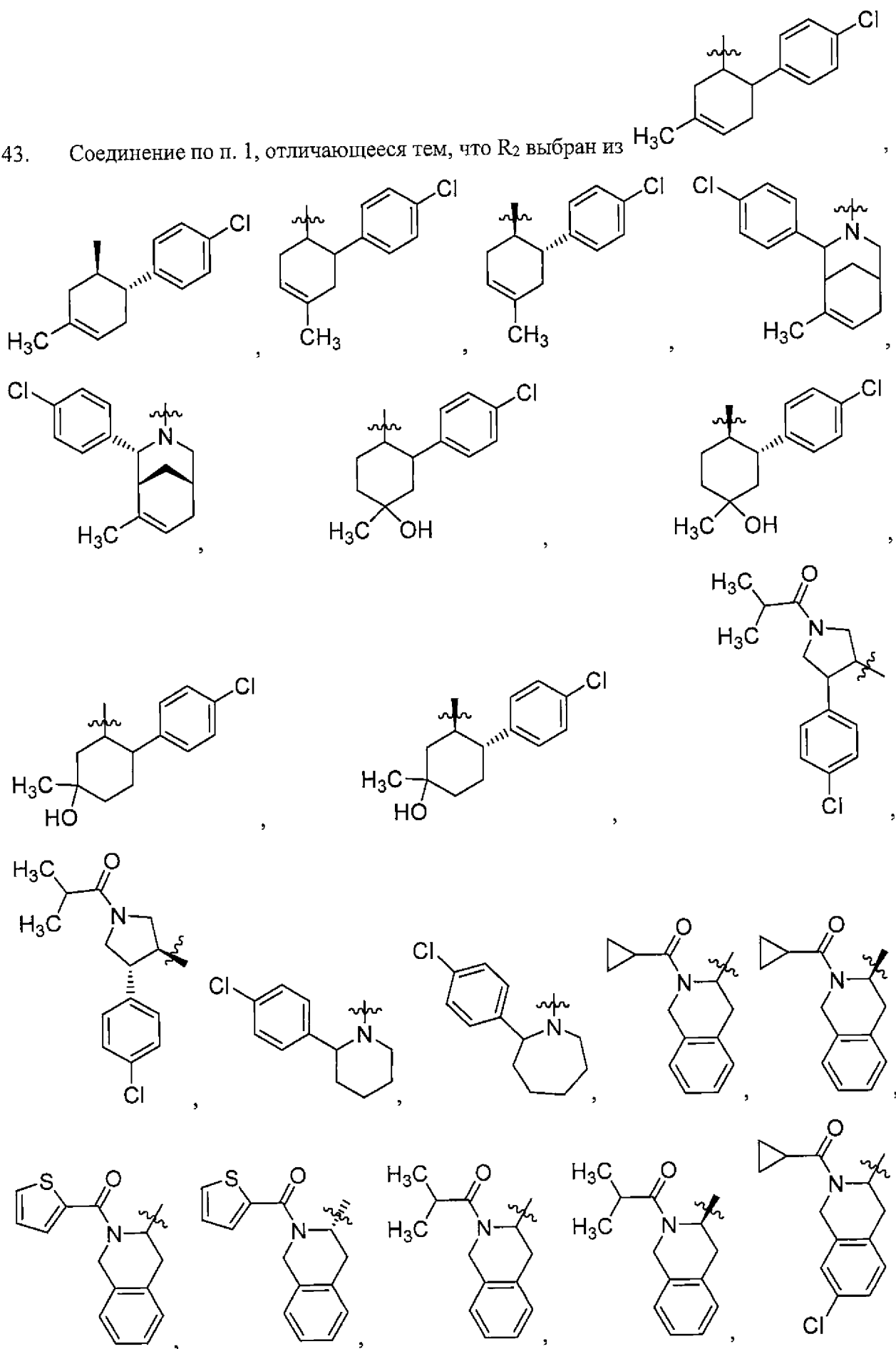
24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что R_2 представляет собой фенил.

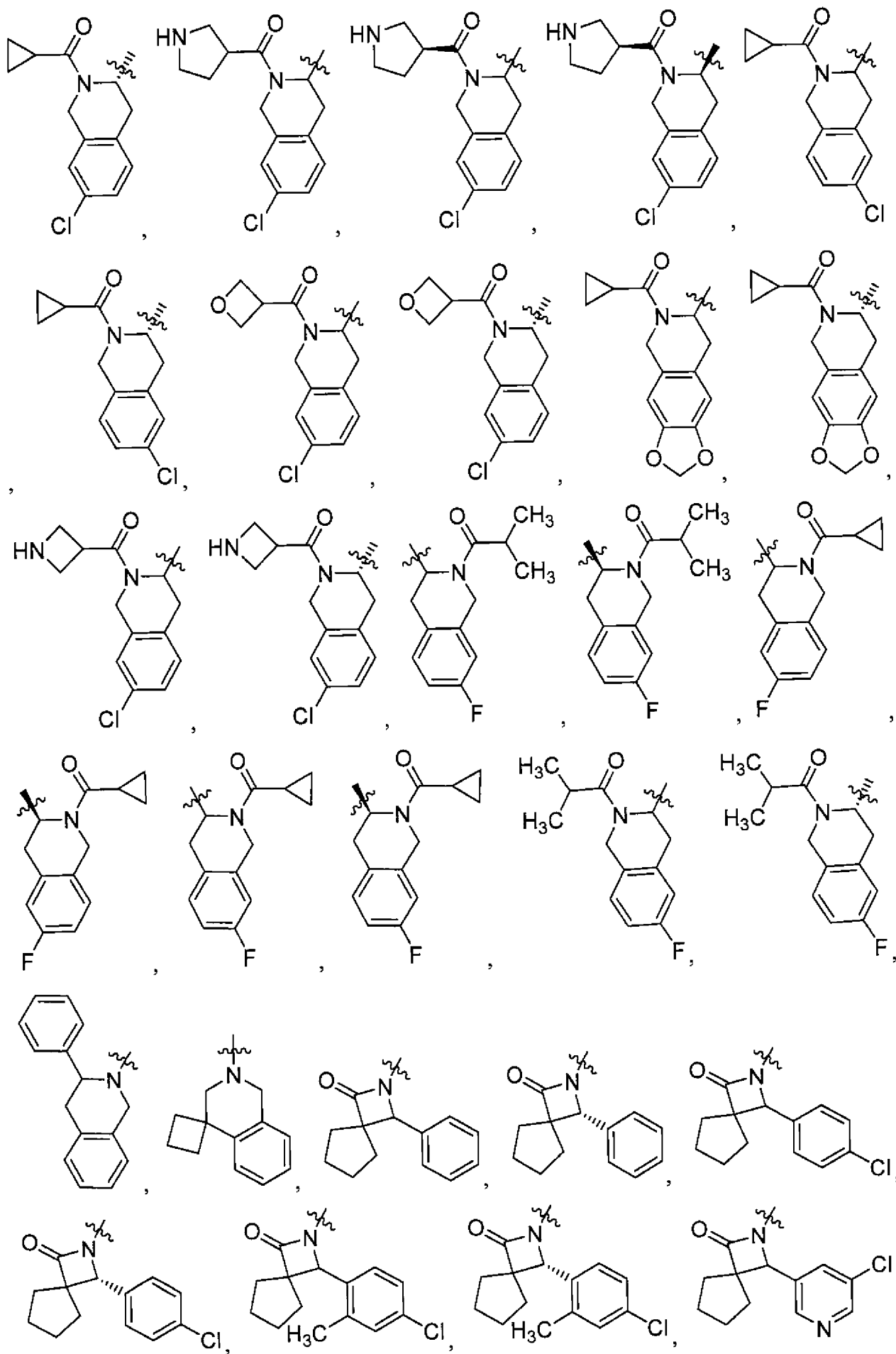
25. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 3-15-членный гетероцикл.

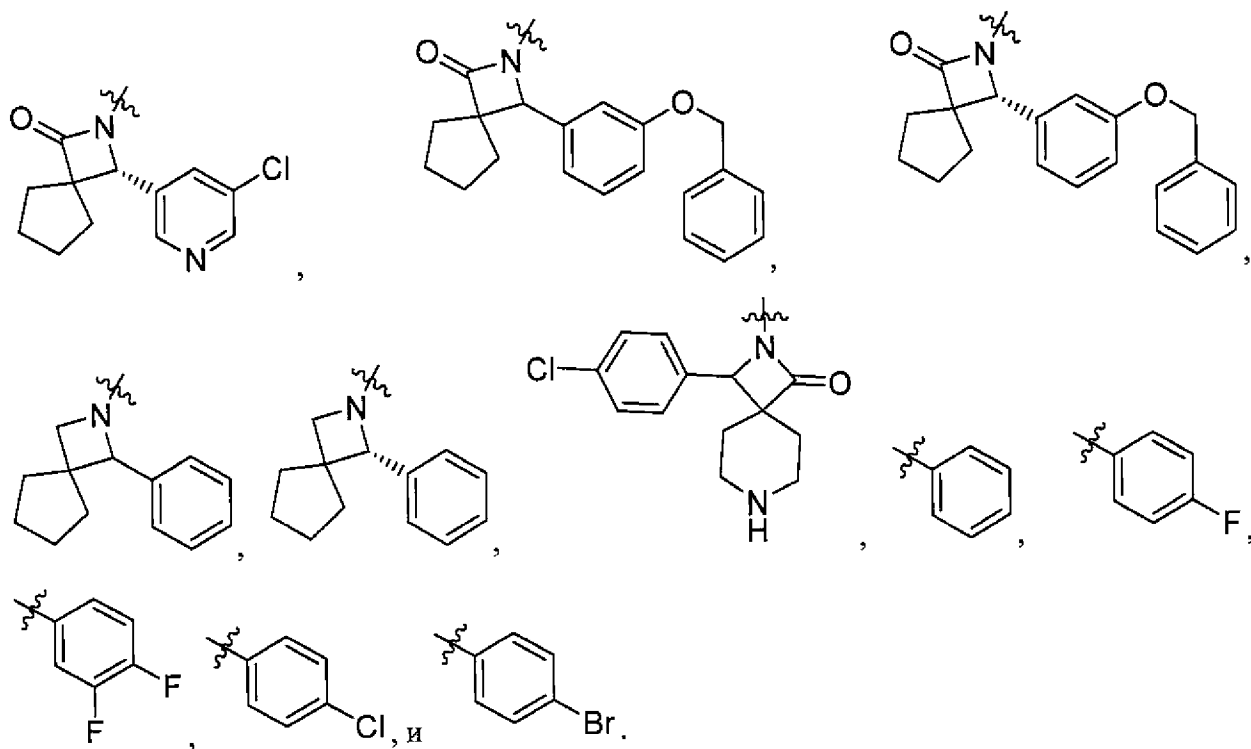
26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 8-членный гетероцикл.

27. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой бициклический 3-15-членный гетероциклил.
28. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 3-15-членный спирогетероциклил.
29. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 8-членный гетероциклил, где гетероциклил представляет собой бициклический и спироциклический гетероциклил.
30. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 3-15-членный гетероциклил, и по меньшей мере один R_7 представляет собой оксогруппу.
31. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 3-15-членный гетероциклил, и по меньшей мере один R_7 представляет собой арил.
32. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 3-15-членный гетероциклил, и по меньшей мере два R_7 представляют собой арил.
33. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероарил.
34. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 10-членный гетероарил.
35. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что R_2 представляет собой бициклический гетероарил.
36. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 13-членный гетероарил.
37. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что R_2 представляет собой трициклический гетероарил.
38. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.
39. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой C_6 -циклоалкил.
40. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкенил.
41. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой C_6 -циклоалкенил.
42. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероарил, а по меньшей мере один R_7 представляет собой $-C(O)R_{10}$.

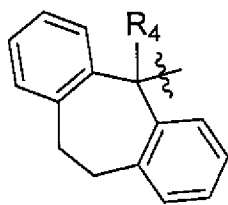
43. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₂ выбран из







44. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_3 представляет собой H.
45. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил.
46. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_3 представляет собой арил.
47. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый из R_2 и R_3 представляет собой арил.
48. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 и R_3 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием C15-арила.
49. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 и R_3 вместе с атомом, к которому они

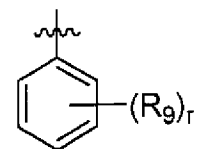


присоединены, вместе образуют

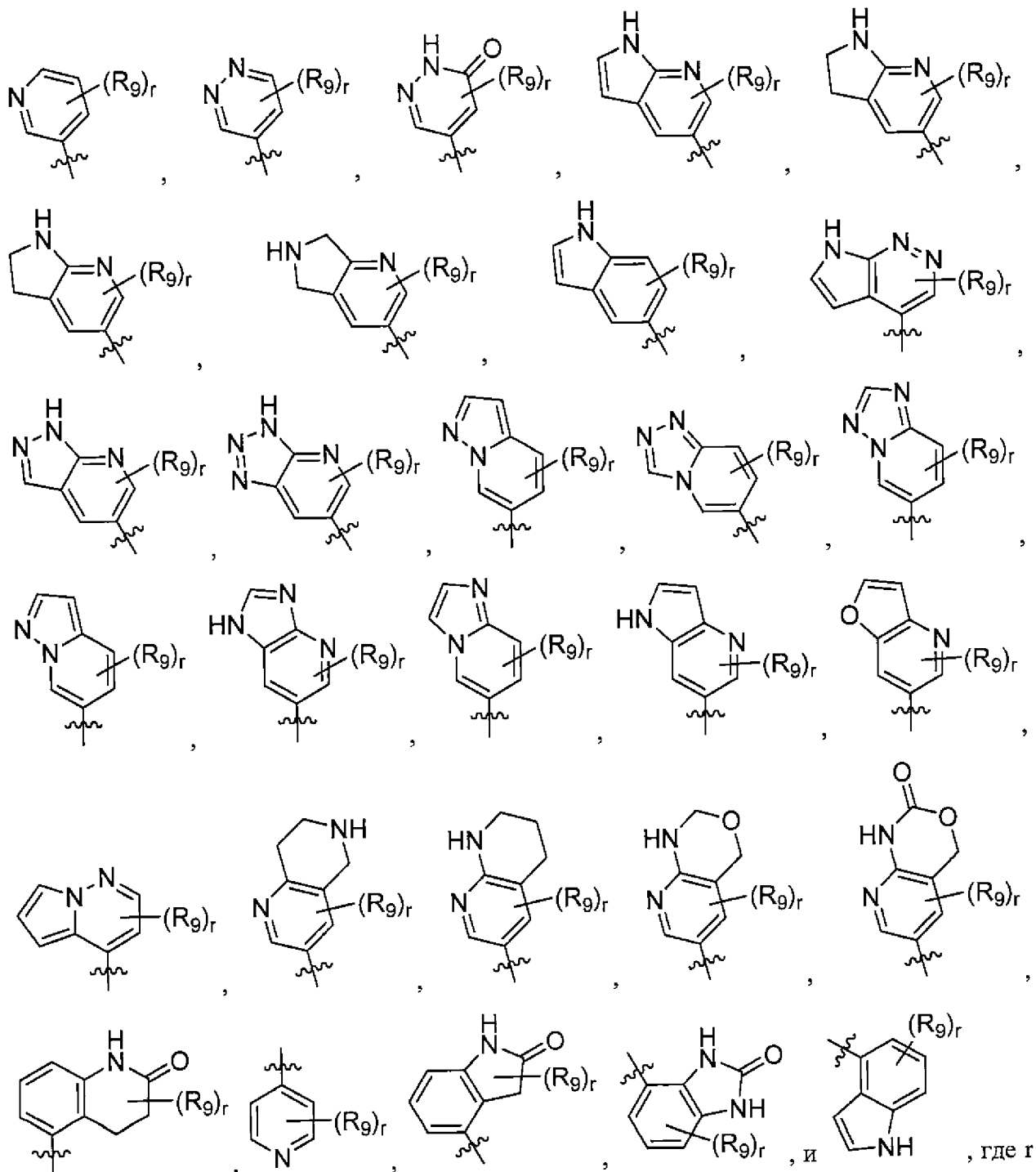
50. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_4 представляет собой H.
51. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_4 представляет собой -OH.
52. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_3 и R_4 представляют собой H.
53. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_5 представляет собой 6-членный гетероарил.

54. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_5 представляет собой 9-членный гетероарил.

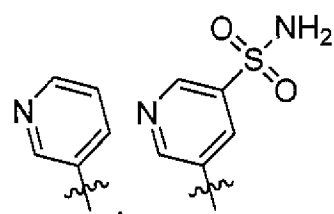
55. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_5 представляет собой бициклический гетероарил.



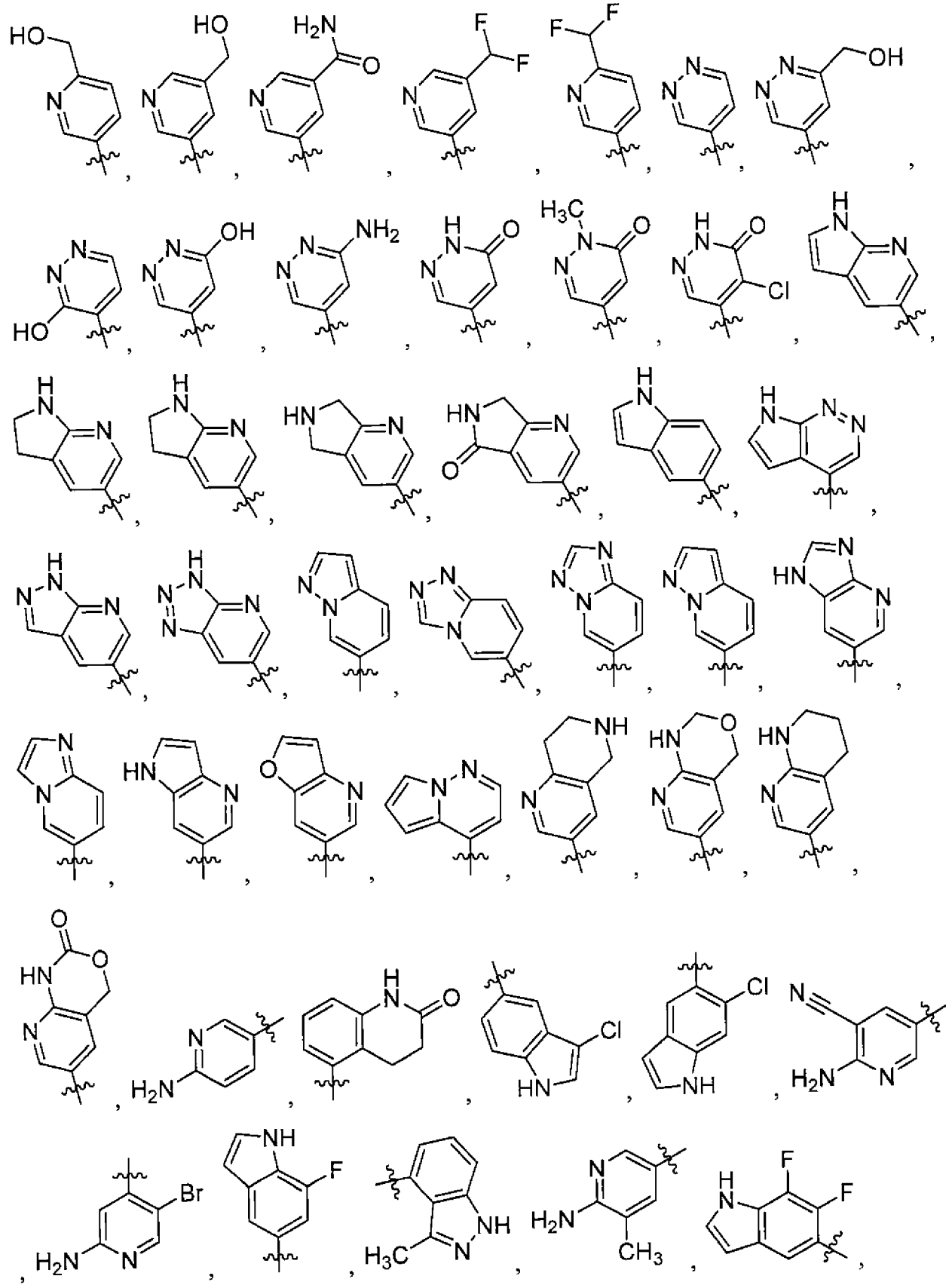
56. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_5 выбран из

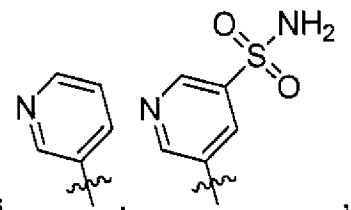
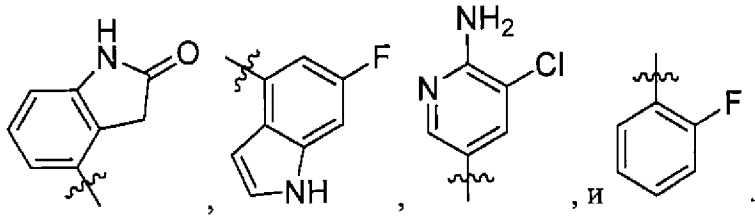
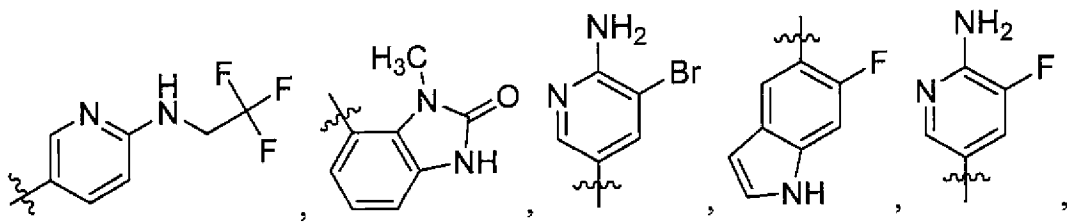


представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

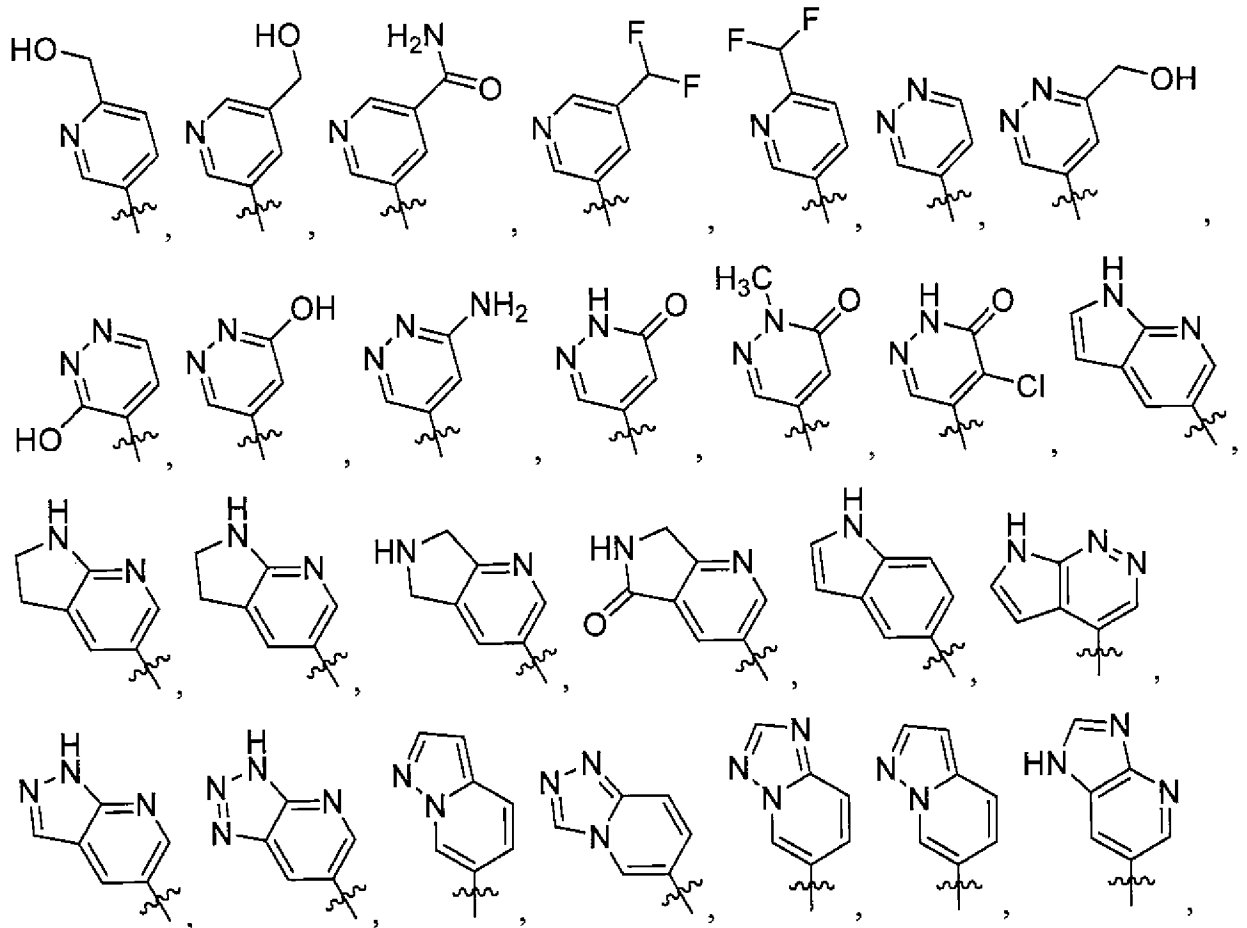


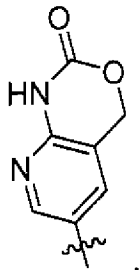
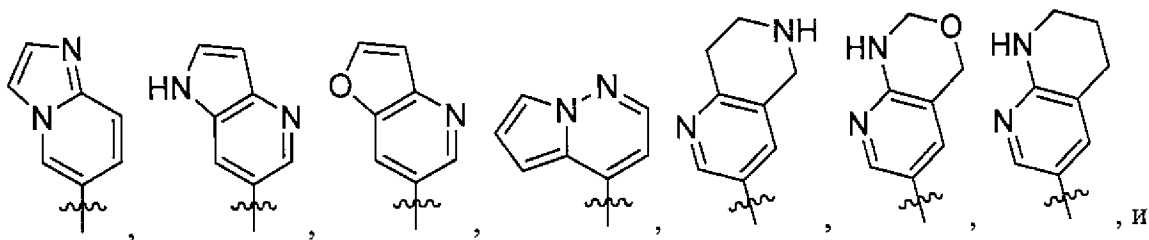
57. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₅ выбран из



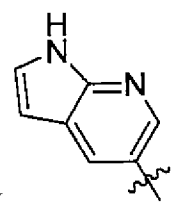


58. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что R₅ выбран из

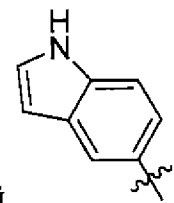




59. Соединение по п. 58, отличающееся тем, что R_5 представляет собой



60. Соединение по п. 58, отличающееся тем, что R_5 представляет собой



61. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_7 представляет собой оксо.

62. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_7 представляет собой арил.

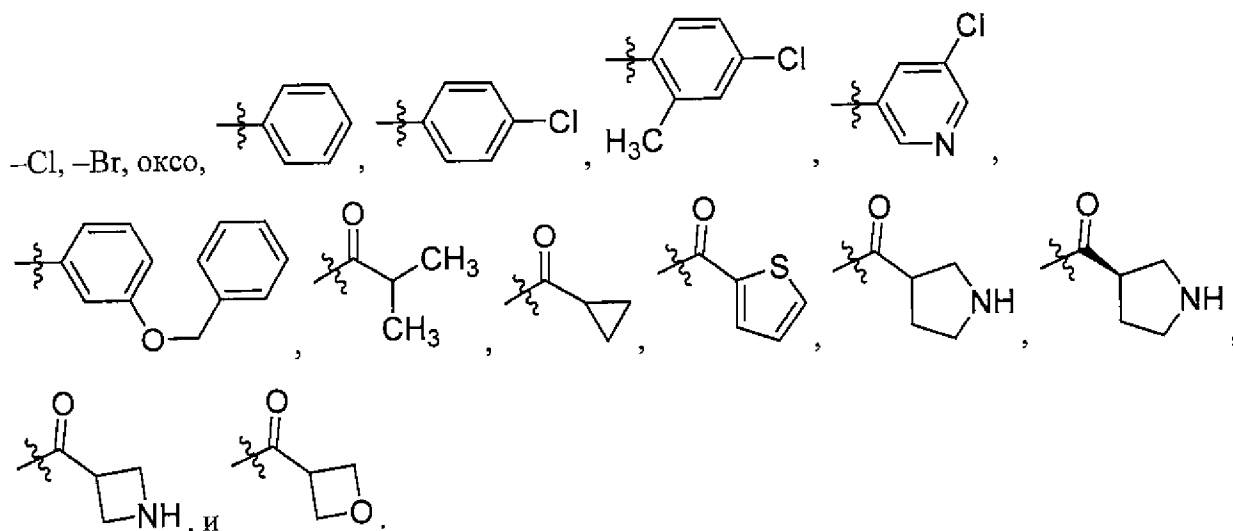
63. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по крайней мере один R_7 представляет собой арил, где по крайней мере один R_{11} представляет собой галоген.

64. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_7 представляет собой галоген.

65. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_7 представляет собой оксо.

66. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по крайней мере один R_7 представляет собой $-C(O)R_{10}$.

67. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R₇ выбран из -F,



68. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₈ представляет собой галоген.

69. Соединение, выбранное из:

Соед. №	Структура	Название
1		4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
2		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[[3-оксо-1-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
3		4-[4-[[1-(4-хлор-2-метил-фенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

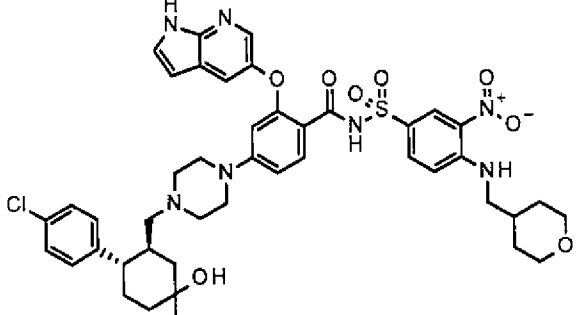
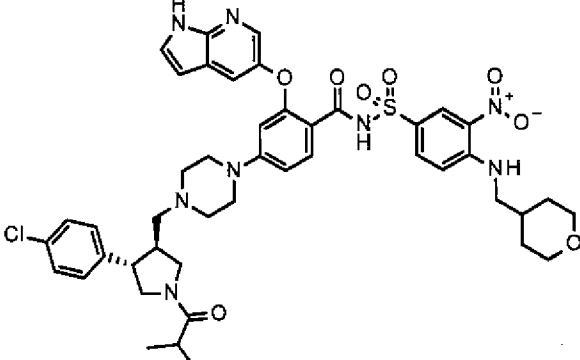
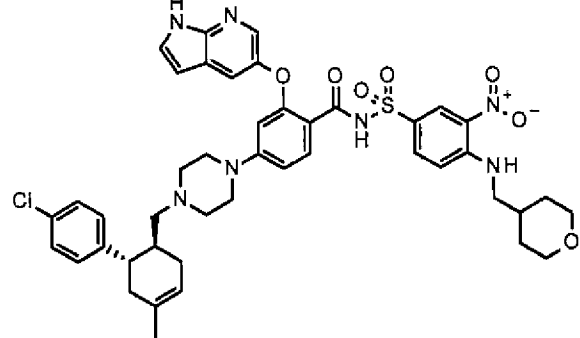
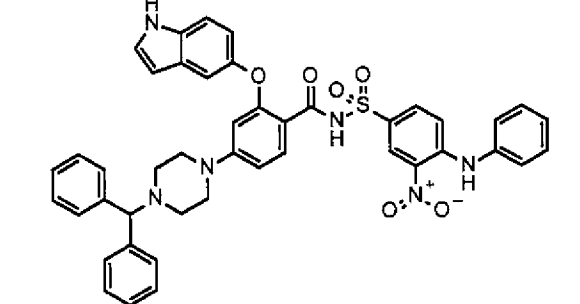
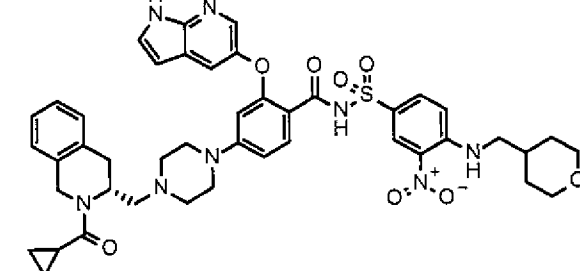
4		4-[4-(2,2-дифенилэтил)пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
5		4-[4-[[[(3S)-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
6		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[2-(тиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид
7		4-[4-(2-гидрокси-2,2-дифенилэтил)пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
8		4-[4-[[2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

9		<p>4-[4-[[1-(5-хлор-3-пиридил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
10		<p>4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид</p>
11		<p>4-[4-[2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
12		<p>4-[4-[(4-фторфенил)-фенилметил]пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-бензамид</p>
13		<p>4-[4-[2-(3,4-дифторфенил)-2-фенил-этил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

14		<p>4-[4-[(4-хлорфенил)- фенилметил]пиперазин-1-ил]-2- (1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро- 4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]сульфонил- бензамид</p>
15		<p>4-[4-[1-(4- бромфенил)бутил]пиперазин-1- ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3- нитро-4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]сульфонил- бензамид</p>
16		<p>4-[4-[бис(4- фторфенил)метил]пиперазин-1- ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3- нитро-4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил] сульфонил-бензамид</p>
17		<p>4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)- N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]сульфонил- 2-(1H-пирроло[2,3-в]пиридин-5- илокси)бензамид</p>
18		<p>2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3- нитро-4-(тетрагидропиран-4- илметиламино)фенил]сульфонил- 4-[4-(2- трицикло[9.4.0.0.3,8]пентадека- 1(11),3(8),4,6,12,14- гексаенил)пиперазин-1- ил]бензамид</p>

19		4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид
20		4-[4-[[7-хлор-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
21		4-[4-[[7-хлор-2-(пирролидин-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
22		4-[4-[[6-хлор-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
23		4-[4-[[2-(азетидин-3-карбонил)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

24		4-[4-[[6-(циклопропанкарбонил)-7,8-дигидро-5Н-[1,3]диоксо[4,5- <i>g</i>]]изохинолин-7-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
25		4-[4-[[7-хлор-2-(оксетан-3-карбонил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
26		4-[4-[[1-(3-бензилоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(3-хлор-4-метил-анилино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид
27		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-фенил-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид
28		4-[4-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>]-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид

29		4-[4-[[[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
30		4-[4-[[[(3S,4S)-4-(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
31		4-[4-[[[(1S,6S)-6-(4-хлорфенил)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
32		N-(4-анилино-3-нитрофенил)сульфонил-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид
33		4-[4-[[[(3R)-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

34		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3R)-2-(тиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид</p>
35		<p>4-[4-[[[(3S)-2-(5-хлортиофен-2-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
36		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3S)-2-(тиофен-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид</p>
37		<p>4-[4-[[[(3R)-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

38		<p>4-[4-[(3,3-диметил-1,4-дигидроизохинолин-2-ил)метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
39		<p>4-[4-[(4,4-диметил-1,3-дигидроизохинолин-2-ил)метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
40		<p>4-[4-[[3S]-6-хлор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

41		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[(3-фенил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)метил]-1-пиперидил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
42		<p>4-[4-[[[(3S)-6-хлор-2-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
43		<p>4-[4-[2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-2-фенил-этил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
44		<p>4-[4-[[[2-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
45		<p>4-[4-[[[(3S)-6-фтор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

46		N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-(спиро[1,3-дигидроизохинолин-4,1'-циклобутан]-2-илметил)-1-пиперидил]бензамид
47		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
48		4-[4-[[[(3S)-7-фтор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
49		4-[4-[[[(3S)-2-(циклопропанкарбонил)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
50		4-[4-[[[(3S)-2-(циклопропанкарбонил)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
51		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

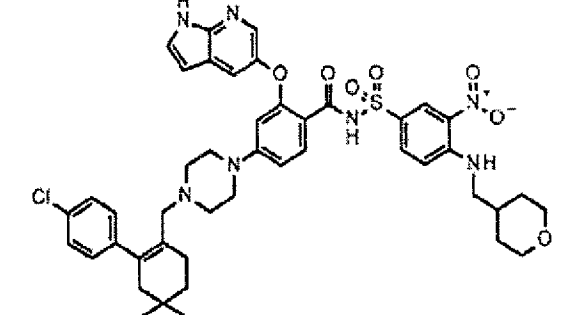
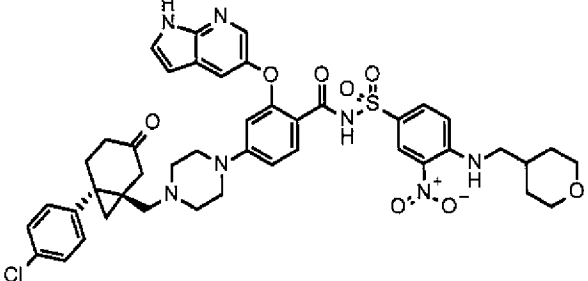
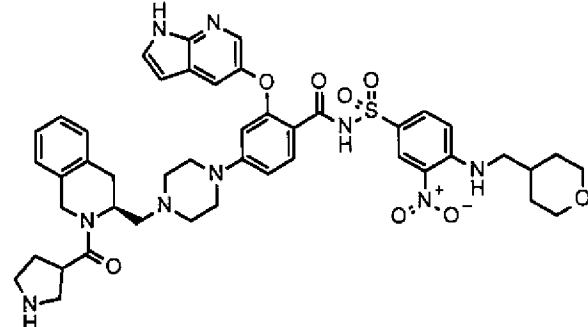
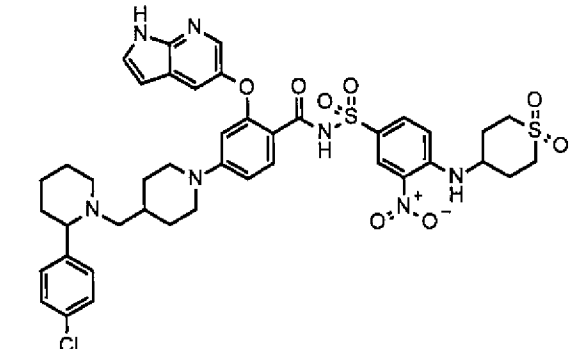
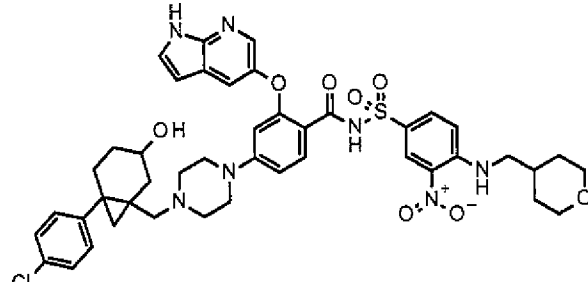
52		<p>4-[4-[[[(1R,2R)-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
53		<p>4-[4-[[[(1R,2R)-2-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
54		<p>4-[4-[[[(1R,6R)-6-(4-хлорфенил)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
55		<p>4-[4-[[[(1R,4R,5R)-4-(4-хлорфенил)-6-метил-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
56		<p>4-[4-[[1-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

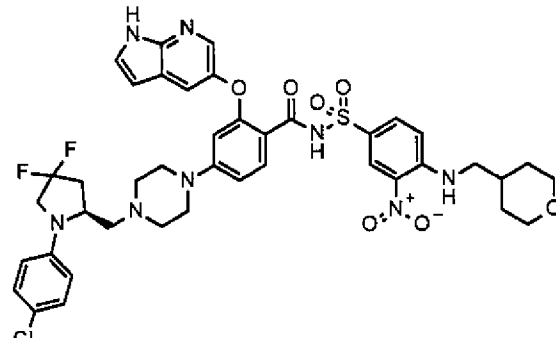
57		<p>4-[4-[[[(3S)-7-хлор-2-(2-метилпропаноил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
58		<p>4-[4-[[[(3R,4R)-4-(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
59		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-[4-[[[(3R)-2-(тиофен-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамид</p>
60		<p>4-[4-[[[(1R,6R)-6-(4-хлорфенил)-3-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
61		<p>4-[4-[[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(2-метоксиэтиламино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

62		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(3-фторфенокси)-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид</p>
63		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидрофуран-3-иламино)фенил]сульфонил-2-(1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
64		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-[[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]окси]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид</p>
65		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-2-(1-метил-6-оксопиридазин-4-ил)окси-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонилбензамид</p>

66		4-[4-[[[(2S)-1-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
67		4-[4-[[2-(4-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
68		4-[4-[[[(1R,2R,3R,4S)-3-(4-хлорфенил)-2-бицикло[2.2.1]гепт-5-енил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
69		4-[4-[[[(2S)-2-[(1S,3R)-3-[(4-хлорфенил)метил]циклопентил]-пропил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид
70		4-[4-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-6-оксо-3-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

71		<p>4-[4-[[[(1R,6S)-6-(4-хлорфенил)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
72		<p>4-[4-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метил-6-оксо-3-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
73		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-(3-морфолинопропиламино)-3-нитрофенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
74		<p>4-[4-[[[(1S,2S,4S)-2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
75		<p>4-[4-[[[(1S,6S)-6-(4-хлорфенил)-3,4-диметилциклогекс-3-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

76		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[3-нитро-4-[[(тетрагидро-2H-пирап-4-ил)метил]амино]фенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
77		<p>4-[4-[[1R,6R)-6-(4-хлорфенил)-3-оксонорктан-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
78		<p>N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-4-[4-[[3S)-2-(пирролидин-3-карбонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
79		<p>4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-[4-[[(1,1-диоксотиап-4-ил)амино]-3-нитро-фенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
80		<p>4-[4-[[6-(4-хлорфенил)-3-гидроксинортан-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-илокси)бензамид</p>

81		<p>4-[4-[[[(2S)-1-(4-хлорфенил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид</p>
----	---	--

или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, сольват, пролекарство или таутомер.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры по любому из пп. 1–69, а также фармацевтически приемлемый носитель.

71. Фармацевтическая композиция по п. 70, дополнительно содержащая дополнительный фармацевтически активный агент.

72. Способ ингибирования BCL-2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении рака, соединения по любому из пп. 1–69 или композиции по пп. 70 или 71.

73. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием BCL-2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении рака, соединения по любому из пп. 1–69 или композиции по пп. 70 или 71.

74. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении рака, соединения по любому из пп. 1–69 или композиции по пп. 70 или 71.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что рак выбран из рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака толстой кишки, колоректального рака, рака пищевода, фибросаркомы, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы, позвоночника, и рак шеи, саркома Капоши, рак почки, лейкемия, рак печени, лимфома, меланома, множественная миелома, рак поджелудочной железы, рак полового члена, герминогенный рак яичка, карцинома тимомы, карцинома тимуса, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, маргинальная зона лимфома (MZL), фолликулярная лимфома (FL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) и хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL).

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что рак выбран из лимфомы маргинальной зоны (MZL), фолликулярной лимфомы (FL), диффузной крупноклеточной В-клеточной

лимфомы (DLBCL) и хронического лимфолейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

77. Способ по любому из пп. 72–76, отличающийся тем, что субъект является млекопитающим.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что субъектом является человек.

79. Способ по любому из пп. 72 или 73, отличающийся тем, что белок BCL-2 представляет собой изоформу 1.

80. Способ по любому из пп. 72 или 73, отличающийся тем, что белок BCL-2 представляет собой изоформу 2.