

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490496 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.17(22) Дата подачи заявки
2022.08.26

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
C07D 261/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БИОЛОГИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ, СОДЕРЖАЩИЙ АРОМАТИЧЕСКОЕ КОЛЬЦО, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110988568.9; 202210633028.3

(32) 2021.08.26; 2022.06.06

(33) CN

(86) PCT/CN2022/115068

(87) WO 2023/025277 2023.03.02

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ХАНСОХ БИОМЕДИКАЛ
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХАНСОХ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

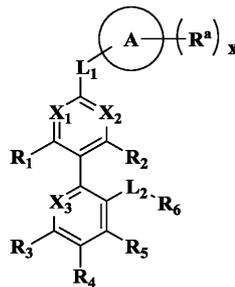
(72) Изобретатель:

Сяо Хуалин, Дун Цзяцян, Лу Синюнь,
Лю Цян (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Предложены биологический антагонист, содержащий ароматическое кольцо, представленный общей формулой (I), или его стереоизомер, способ его получения, содержащая его фармацевтическая композиция и их применение в получении лекарственного средства для лечения диабета, заболеваний почек или гипертензии.



202490496 A1

202490496

A1

БИОЛОГИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ, СОДЕРЖАЩИЙ АРОМАТИЧЕСКОЕ КОЛЬЦО, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

- 5 Настоящее изобретение относится к области биомедицины и конкретно относится к биологическому антагонисту, содержащему ароматическое кольцо, способу его получения и его применению.

Предшествующий уровень техники

- 10 Фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) представляет собой одно из проявлений нефротического синдрома и основную причину терминальной стадии заболевания почек. Его патогенез сложен и до конца не изучен. Современные виды лечения на основе лекарственных средств, в основном глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, характеризуются слабыми ответами, не позволяют идеально
15 контролировать частоту возникновения и прогрессирование FSGS и обладают очевидными побочными эффектами. В настоящее время не существует одобренного лечения FSGS. Частота полного ответа при лечении FSGS составляет менее 30%. У трети пациентов через пять лет развивается хроническая почечная недостаточность, и для поддержания жизни им требуются длительный диализ или трансплантация почки, что
20 создает значительную экономическую нагрузку на семью и общество, поэтому в настоящее время в центре внимания находится исследование новых вариантов лечения.

- Помимо FSGS, другие заболевания или состояния почек, характеризующиеся повреждением клубочков, включают IgA-нефропатию и идиопатическую мембранозную
25 нефропатию. IgA-нефропатия, также называемая болезнью Бергера, обусловлена накоплением иммуноглобулина А (IgA) в почках. Присутствие IgA в почке может приводить к воспалению, повреждению почечных клубочков и нарушению функции почки, включая протеинурию. В некоторых случаях у людей с IgA-нефропатией развивается ESRD (англ. End-Stage Renal Disease – терминальная стадия почечной недостаточности).
30 IgA-нефропатия является наиболее распространенной формой гломерулонефрита в мире. Примерно у 30% пациентов наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации приблизительно на 50% в течение 10 лет. У пациентов с IgA-нефропатией образуются IgG-аутоантитела против антител IgA1 с дефицитом галактозы. Это приводит к отложению таких антител в мезангии и активации системы комплемента. Основное
35 лечение пациентов с IgA-нефропатией включает устранение факторов риска, в частности, гипертензии, посредством блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS). Иммуносупрессия также изучалась в различных исследованиях, но ее явного

преимущества не наблюдалось. Распространенные побочные эффекты гормональной терапии включают повышение уровня сахара в крови, остеопороз, инфекции и т. д. Следовательно, сохраняется потребность в композициях и способах лечения различных заболеваний или состояний почек, таких как FSGS, IgA-нефропатия и IMN (англ. idiopathic membranous nephropathy – идиопатическая мембранозная нефропатия).

Эндогенные вазоактивные пептиды ангиотензин II (Ang II) и эндотелин-1 (ET-1) представляют собой два сильных вазоконстриктора и, как полагают, играют роль в контроле сосудистого тонуса и патологическом ремоделировании тканей, ассоциированном с рядом заболеваний, включая диабетическую нефропатию, сердечную недостаточность и хронически или постоянно повышенное кровяное давление. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (RAAS) регулирует кровяное давление, баланс жидкости и натрия. Избыточная активация RAAS может способствовать системной и регионарной гипертензии клубочковых капилляров, вызывать нарушения клубочковой гемодинамики и приводить к повреждению почек и фиброзу почек через посредство профибротических и провоспалительных путей. Лекарственные средства, воздействующие на систему RAAS, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), применяются для лечения диабетической нефропатии, сердечной недостаточности и хронически или постоянно повышенного кровяного давления. Кроме того, накапливающиеся данные демонстрируют потенциальные терапевтические преимущества антагонистов рецепторов ETA (ERA (англ. endothelin receptor antagonist – антагонист рецепторов эндотелина)) при гипертензии и диабетической нефропатии.

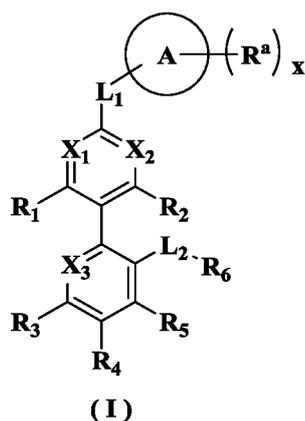
Исследования показали, что комбинация ARB и ERA обеспечивает синергический эффект, при этом Ang II и ET-1 действуют вместе в отношении контроля кровяного давления и патологического ремоделирования тканей. Повышенные уровни Ang II способствуют синтезу ET-1 и вазоконстрикции. Блокирование рецепторов ET с помощью ETA может обеспечить снижение Ang II-индуцированной вазоконстрикции и снижение уровня альдостерона в плазме крови. ARB не только блокирует действие Ang II на его рецептор AT1, но также ограничивает выработку ET-1. Следовательно, одновременное блокирование активности Ang II и ET-1 может обеспечить лучшую эффективность, чем блокирование любого из этих веществ по отдельности. Кроме того, хотя ARB является стандартным средством лечения пациентов с диабетической нефропатией, сообщалось, что двойные антагонисты (ARB и ERA) на этапе фазы II клинических исследований улучшают изменения, обусловленные протеинурией, у пациентов с FSGS. Следовательно, лекарственные средства с двойным механизмом антагонистического действия в отношении рецепторов AT1/ETA обладают потенциалом для лечения заболеваний почек и имеют большое значение для разработки лекарственных средств.

В международной заявке WO 2018071784 сообщается, что спарсентан, антагонист рецепторов AT1/ETA с двойным действием, разработанный компанией Retrophin, характеризуется надлежащими эффектами против гломерулярного фиброза в доклинических исследованиях и, как было подтверждено в ходе фазы II клинических исследований, улучшает уровни протеинурии у пациентов с FSGS, а также была инициирована фаза III клинических исследований по лечению FSGS и IgA-нефропатии. Целью данного проекта является разработка антагониста рецепторов AT1/ETA с двойным действием для улучшения лечения нефротического синдрома (включая FSGS, IgA-нефропатию, диабетическую нефропатию и т. д.).

10

Сущность изобретения

Цель настоящего изобретения – предложить соединение общей формулы (I), его стереоизомер или фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение имеет следующую структуру:



15

где:

X_1 представляет собой N или CR^1 ;

X_2 представляет собой N или CR^2 ;

X_3 представляет собой N или CR^3 ;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксигруппы, циано, алкила, дейтероалкила, галогеналкила, гидроксиполкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксиполкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

L_1 выбран из группы, состоящей из $-(CR_aR_b)_{n1}-$, $-(CR_aR_b)_{n1}O-$, $-O(CR_aR_b)_{n1}-$, $-(CR_aR_b)_{n1}S-$, $-S(CR_aR_b)_{n1}-$, $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a-$, $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-$, $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-$ и $-(CH_2)_{n1}NR_a-$;

L_2 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_{n2}-$, $-(CH_2)_{n2}NR_c-$, $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$, $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_cS(O)_{m2}-$, $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_c-$, $-$

30

$(\text{CH}_2)_{n_2}\text{S}(\text{O})_{m_2}\text{NR}_c\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_{n_2}\text{S}(\text{O})_{m_2}\text{NR}_c\text{C}(\text{O})\text{NR}_d-$, $-(\text{CH}_2)_{n_2}\text{S}(\text{O})_{m_2}\text{NR}_c\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{n_3}-$, $-(\text{CH}_2)_{n_2}\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_{m_2}$ и $-(\text{CH}_2)_{n_2}\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_{m_2}\text{NR}_d\text{C}(\text{O})-$;

5 кольцо A выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тио, алкила, дейтероалкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{C}(\text{O})\text{R}_{A1}$, $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{A1}$, $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{A1}\text{R}_{B1}$ и $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{A1}\text{R}_{B1}$, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтероалкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{R}_{A2}$, $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{O}(\text{CH}_2)_{n_6}\text{R}_{A2}$, $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{C}(\text{O})\text{R}_{A2}$, $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{NR}_{A2}\text{C}(\text{O})\text{R}_{B2}$, $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{A2}\text{R}_{B2}$, $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{A2}\text{R}_{B2}$ и $-(\text{CH}_2)_{n_5}\text{NR}_{A2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{B2}$, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

или R_1 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтероалкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтероалкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

каждый из R_a , R_b , R_c , R_d , R_{A1} , R_{A2} , R_{B1} и R_{B2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтероалкила,

галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где амино, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

5 х равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n1 - n6 равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5; а

m1 и m2 равны 0, 1 или 2.

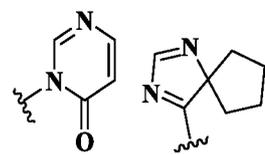
В одном варианте осуществления настоящего изобретения R₂ и R₅ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил может быть
10 необязательно дополнительно замещен.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо А выбрано из группы, состоящей из C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила, где C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или
15 более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, амино, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила.

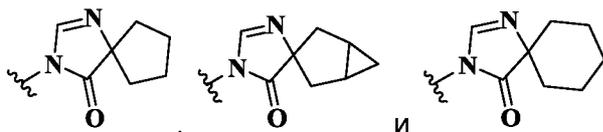
В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.
20

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-6-членного азотсодержащего моногетероциклила, 6-10-членного азотсодержащего спирогетероциклила и 5-6-членного азотсодержащего гетероарила.
25

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиридила, пиразинила,



пиримидинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила,



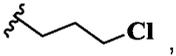
30 R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, оксо, тио, C₁₋₆алкила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-12-членного гетероарила, -

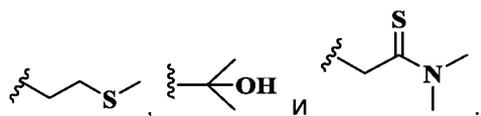
$(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{A}1}$, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{A}1}$, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}$ и $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}$, где амино, C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_{6-14} арил или 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

каждый из $\text{R}_{\text{A}1}$ и $\text{R}_{\text{B}1}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-12-членного гетероарила, где амино, C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C_{6-14} арил или 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

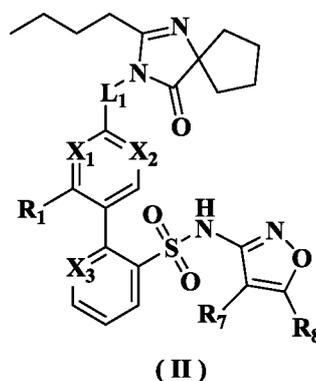
предпочтительно R^a независимо выбран из группы, состоящей из амино, нитро, гидрокси, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{A}1}$ и $(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}$; каждый из $\text{R}_{\text{A}1}$ и $\text{R}_{\text{B}1}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

более предпочтительно R^a независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{A}1}$ и $(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}$; каждый из $\text{R}_{\text{A}1}$ и $\text{R}_{\text{B}1}$ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и наиболее предпочтительно R^a независимо выбран из группы, состоящей из оксо, н-пропила, н-бутила, карбоксила, этила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, ,



В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль дополнительно представлены общей формулой (II):



где:

X_1 представляет собой N или CR^1 ;

X_2 представляет собой N или CR^2 ;

X_3 представляет собой N или CR^3 ;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

L_1 выбран из группы, состоящей из $-(CR_aR_b)_{n1^-}$, $-(CR_aR_b)_{n1}O^-$, $-O(CR_aR_b)_{n1^-}$, $-(CR_aR_b)_{n1}S^-$, $-S(CR_aR_b)_{n1^-}$, $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a^-$, $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)^-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1^-}$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a^-$, $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1^-}$ и $-(CH_2)_{n1}NR_a^-$;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

$_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

или R_7 и R_8 соединены с образованием C_{3-8} циклоалкила, 5-8-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, где C_{3-8} циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

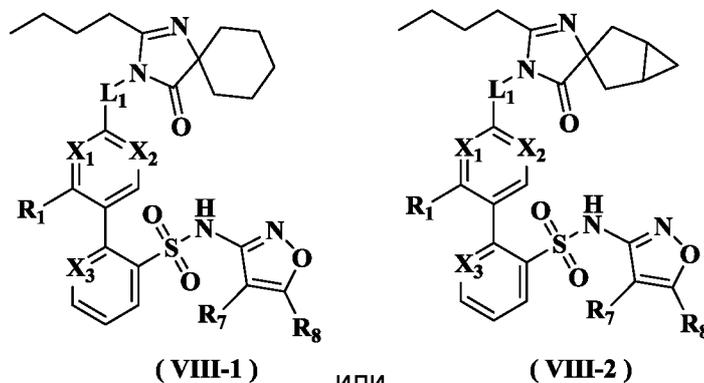
каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

каждый из R_{A2} и R_{B2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

n_1 , n_5 и n_6 равны 0, 1, 2 или 3; а

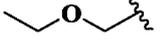
m_1 равно 0, 1 или 2.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представляет собой соединение общей формулы (VIII-1) или общей формулы (VIII-2), или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль:



5

где L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_7 и R_8 являются такими, как определены в п. 2;

в случае общей формулы (VIII-1), если L_1 представляет собой CH_2 , R_7 и R_8 одновременно представляют собой метил, а R_1 представляет собой , по меньшей мере один из X_1 , X_2 и X_3 не является CH .

10 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения L_1 выбран из группы, состоящей из $-CR_aR_b-$, $-CR_aR_bO-$, $-OCR_aR_b-$, $-CR_aR_bS-$ и $-SCR_aR_b-$.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CD_2-$ и $-CH_2O-$;

каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R_1 и R_7 соединены с образованием 8-20-членного гетероциклила, при этом гетероциклил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

30

6-гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила.

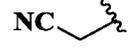
В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R₁ и R₇ соединены с образованием 8-14-членного гетероциклила.

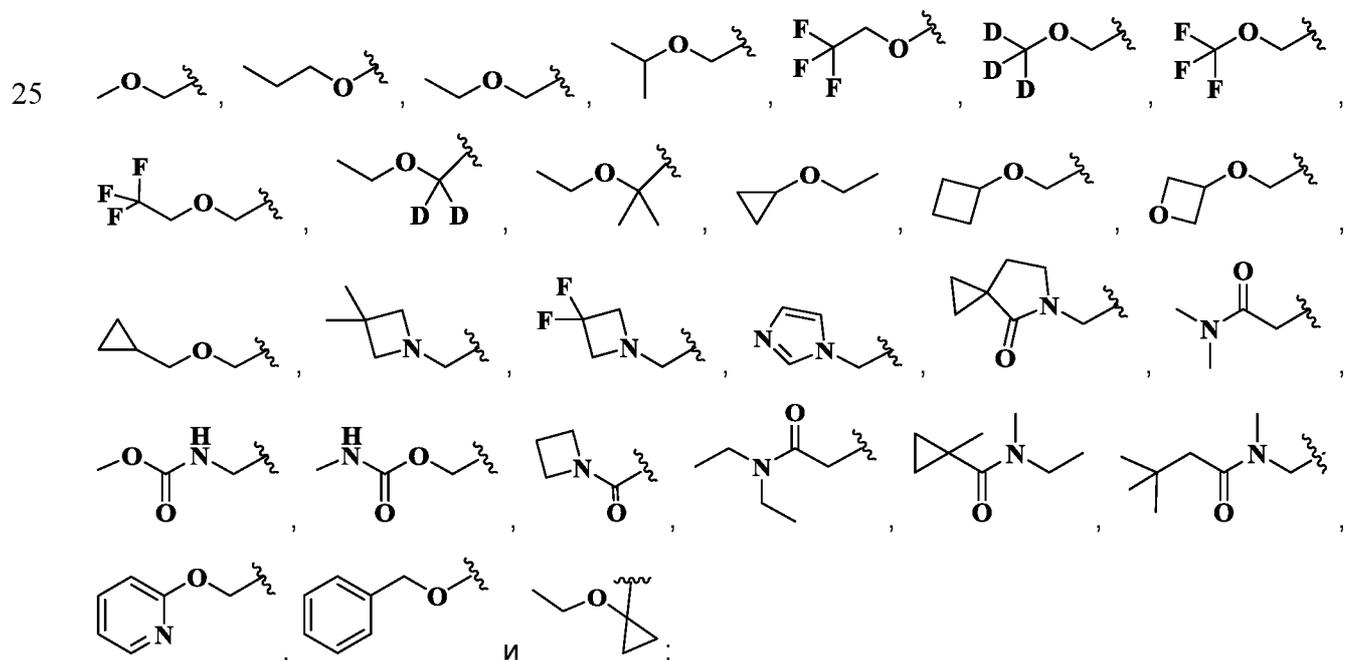
5 В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R₁ и R₇ соединены с образованием 8-14-членного кислородсодержащего гетероциклила.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения все из X₁, X₂ и X₃ представляют собой СН;

10 L₁ выбран из группы, состоящей из -CH₂- и -CD₂-;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -(CH₂)_{n5}R_{A2}, -
 15 (CH₂)_{n5}O(CH₂)_{n6}R_{A2}, -(CH₂)_{n5}C(O)R_{A2}, -(CH₂)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}, -(CH₂)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}, -(CH₂)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2} и -(CH₂)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}, где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆дейтероалкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями,
 20 выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила;

предпочтительно R₁ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂CH₃, ,



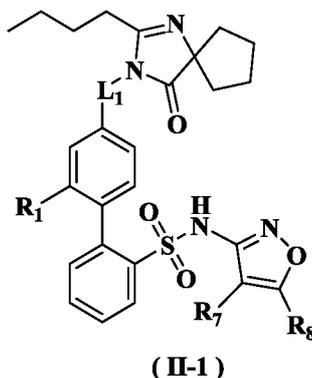
R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

5 предпочтительно R_7 выбран из группы, состоящей из дейтерия, фтора, хлора, брома и метила;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

предпочтительно R_8 выбран из группы, состоящей из метила, этила и циклопропила.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль дополнительно представляют собой соединение общей формулой (II-1):



15

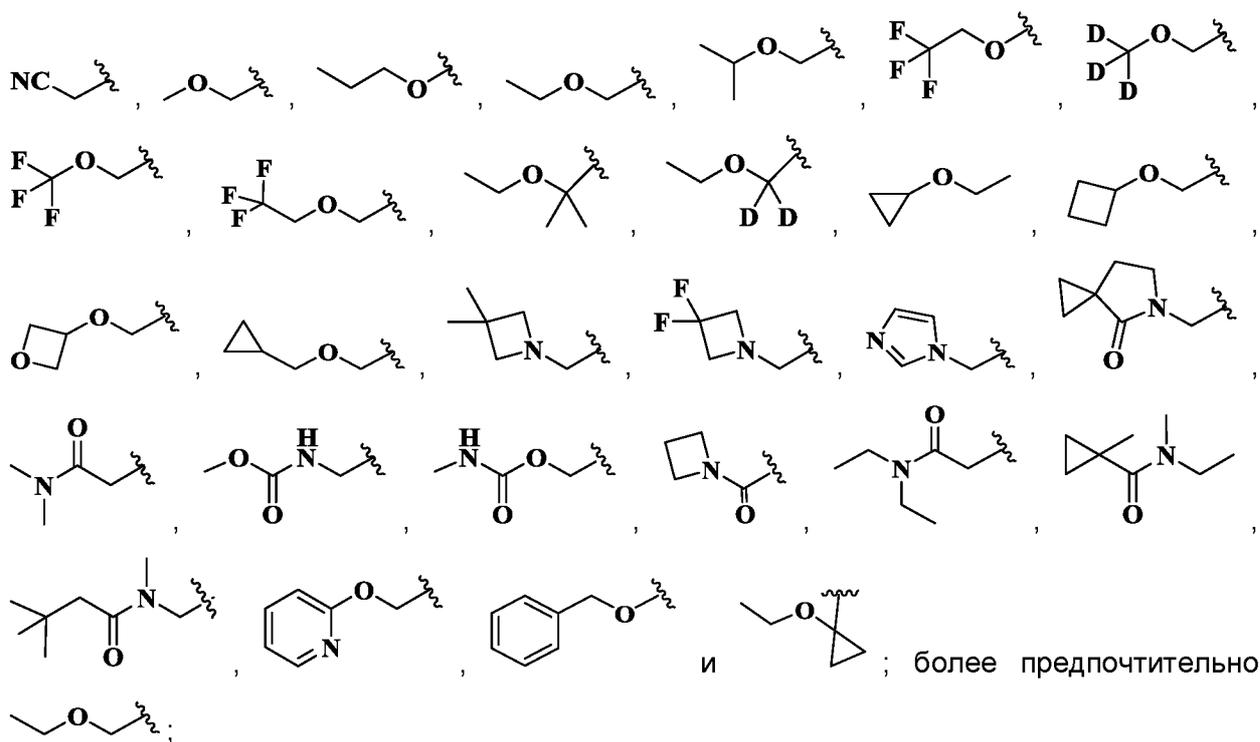
где:

L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ или $-CD_2-$;

R_1 выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

20
25
30

дополнительно R_1 предпочтительно выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



R_7 выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, хлора и брома, более предпочтительно хлора;

10 R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, предпочтительно метила, этила и циклопропила, и более предпочтительно метила.

15 В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в общей формуле (II-1)

L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CD_2-$;

R_1 представляет собой $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, n_5 равно 1 или 2, n_6 равно 0, R_{A2} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила и C_{1-3} галогеналкила;

20 R_7 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома, предпочтительно хлора;

R_8 представляет собой метил, этил или циклопропил, предпочтительно метил.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в общей формуле (II-1)

L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CD_2-$;

25 R_1 представляет собой

R_7 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома, предпочтительно хлора;

а R_8 представляет собой метил.

гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила;

n₂ и n₃ равны 0, 1, 2 или 3;

m₂ равно 0, 1 или 2.

5 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения L₂ выбран из группы, состоящей из -C(O)NR_c-, -C(O)NR_cS(O)₂-, -NR_cC(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR_c-, -S(O)₂NR_cC(O)-, -S(O)₂NR_cC(O)NR_d-, -S(O)₂NR_cC(O)OCH₂-, -NR_cS(O)₂- и -NR_cS(O)₂NR_dC(O)-.

10 В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения L₂ выбран из группы, состоящей из -C(O)NH-, -C(O)NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂NHC(O)-, -S(O)₂NHC(O)NH-, -S(O)₂NHC(O)O-, -S(O)₂NHC(O)OCH₂-, -NHS(O)₂- и -NHS(O)₂NHC(O)-;

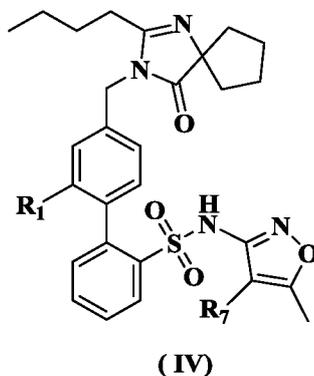
каждый из R_c и R_d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃дейтероалкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃дейтероалкил, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₃гидроксиалкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃дейтероалкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила.

25 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R₆ выбран из группы, состоящей из amino, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃дейтероалкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃дейтероалкил, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₃гидроксиалкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃дейтероалкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила.

35 В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R₆ выбран из группы, состоящей из amino, метила, этила, пропила,

изопропила, циклопропила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, фенила, пиридила, пиразинила, тетразолила, дигидротетразолила, 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-она и 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]изоксазолила, где amino, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, фенил, пиридил, пиразинил, тетразолил, дигидротетразолил, 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он или 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]изоксазолил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, метила, этила, пропила и циклопропила.

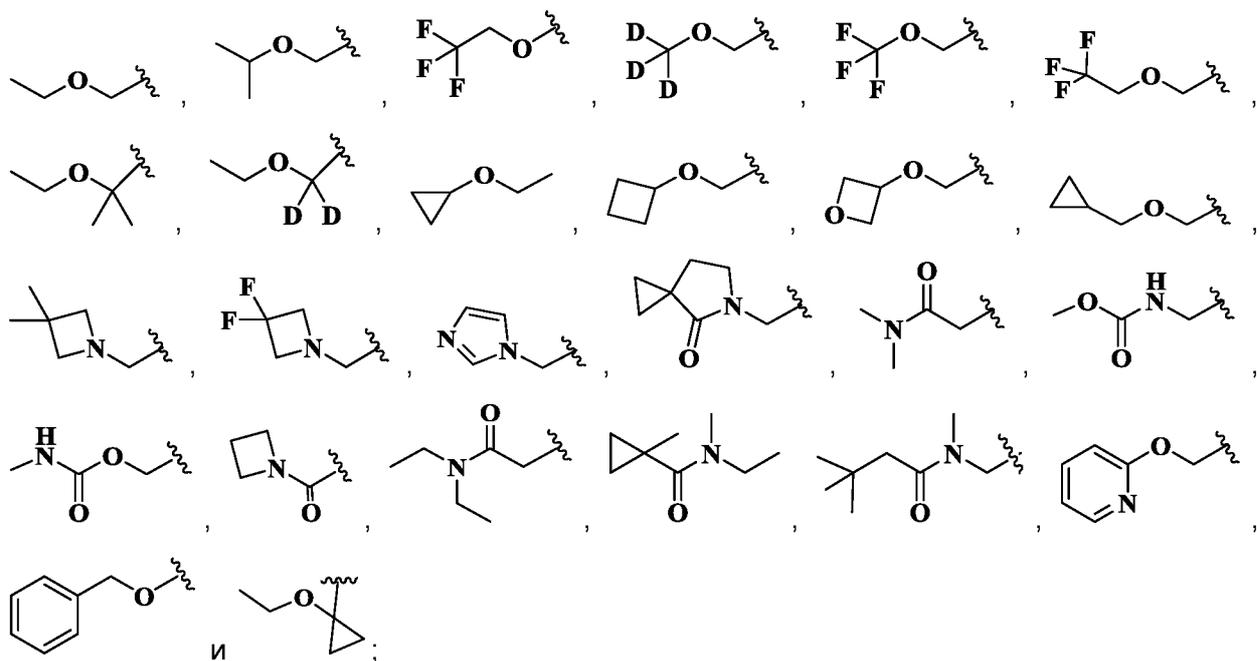
В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль характеризуются тем, что соединение дополнительно представляет собой соединение общей формулы (IV):



где:

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)N R_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила,

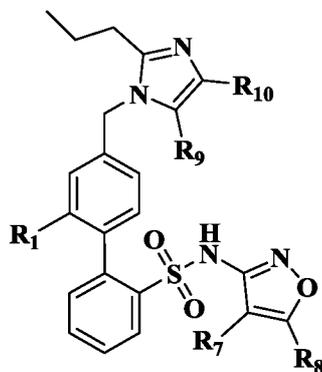
предпочтительно водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, NC , $-\text{O}$, $-\text{O}$, $-\text{O}$,



R_7 представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор или бром.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль характеризуются тем, что соединение дополнительно представляет собой соединение общей формулы (V):

10



(V)

где:

каждый из R_9 и R_{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиио, C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-12-членного гетероарила, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{R}_{A1}$, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{A1}$, $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{A1}\text{R}_{B1}$ и $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{C}(\text{S})\text{NR}_{A1}\text{R}_{B1}$, где, C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-}

15

20

$_{12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены; каждый из R_{A1} и R_{B1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-12-членного гетероарила, где amino, C_{1-6} алкил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены,

10 предпочтительно выбран из группы, состоящей из amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$ и $(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$; каждый из R_{A1} и R_{B1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила,

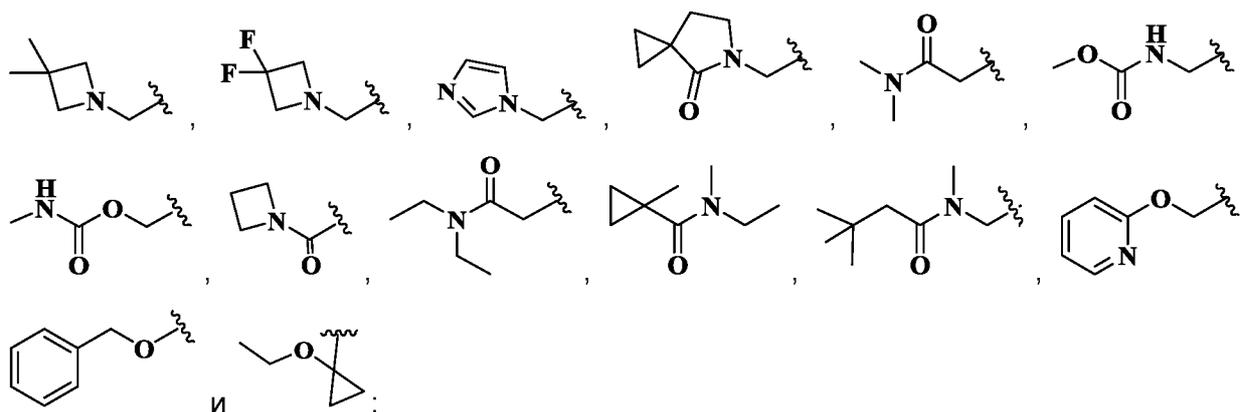
более предпочтительно выбран из группы, состоящей из оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$ и $(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$; каждый из R_{A1} и R_{B1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила,

и наиболее предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила,

пропила, карбоксила, ,

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тио, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила,

предпочтительно водорода, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ,



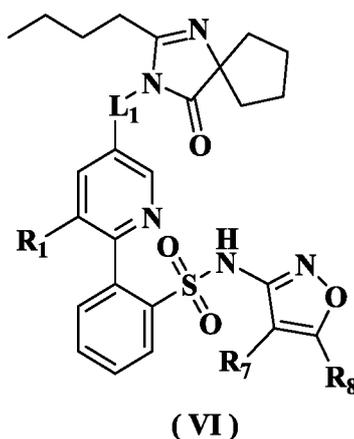
5 R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила,

предпочтительно дейтерия, фтора, хлора, брома и метила;

10 R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила,

и предпочтительно метила, этила и циклопропила.

15 В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, представленное общей формулой (VI), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



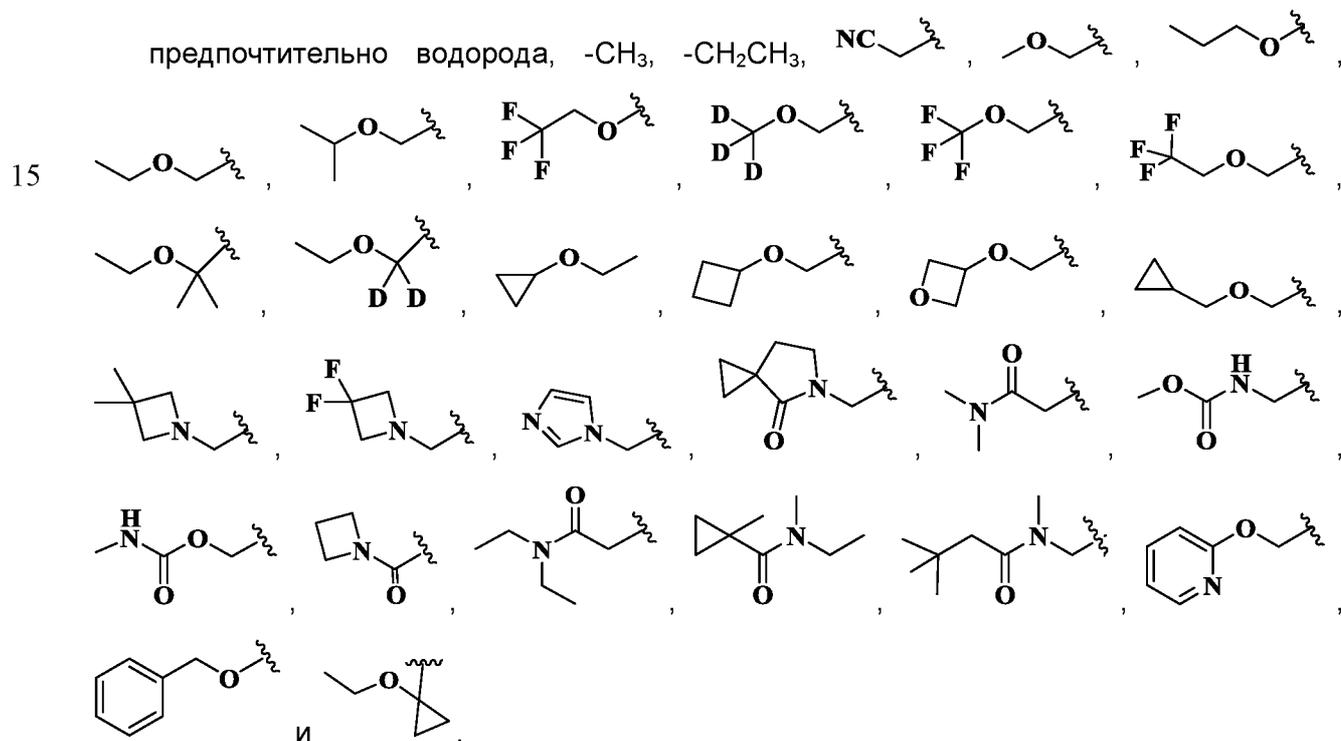
где:

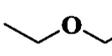
20 L_1 выбран из группы, состоящей из $-(C R_a R_b)_{n1}-$, $-(C R_a R_b)_{n1}O-$, $-O(C R_a R_b)_{n1}-$, $-(C R_a R_b)_{n1}S-$, $-S(C R_a R_b)_{n1}-$, $-(CH_2)_{n1}C(O)N R_a-$, $-(CH_2)_{n1}N R_a C(O)-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}N R_a-$, $-(CH_2)_{n1}N R_a S(O)_{m1}-$ и $-(CH_2)_{n1}N R_a-$,

предпочтительно $-C R_a R_b-$, $-C R_a R_bO-$, $-O C R_a R_b-$, $-C R_a R_bS-$ и $-S C R_a R_b-$,

более предпочтительно $-CH_2-$ и $-CD_2-$;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тио, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила,



20 более предпочтительно водорода, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и ;

R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила,

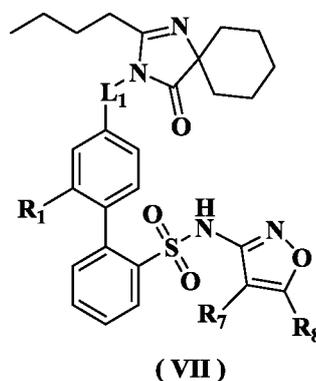
25 предпочтительно дейтерия, фтора, хлора, брома или метила;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3}

3-гидроксиалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила,

и предпочтительно метила, этила и циклопропила.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, представленные общей формулой (VII), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



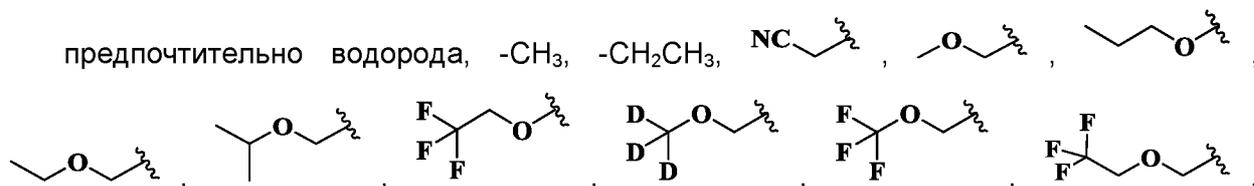
где:

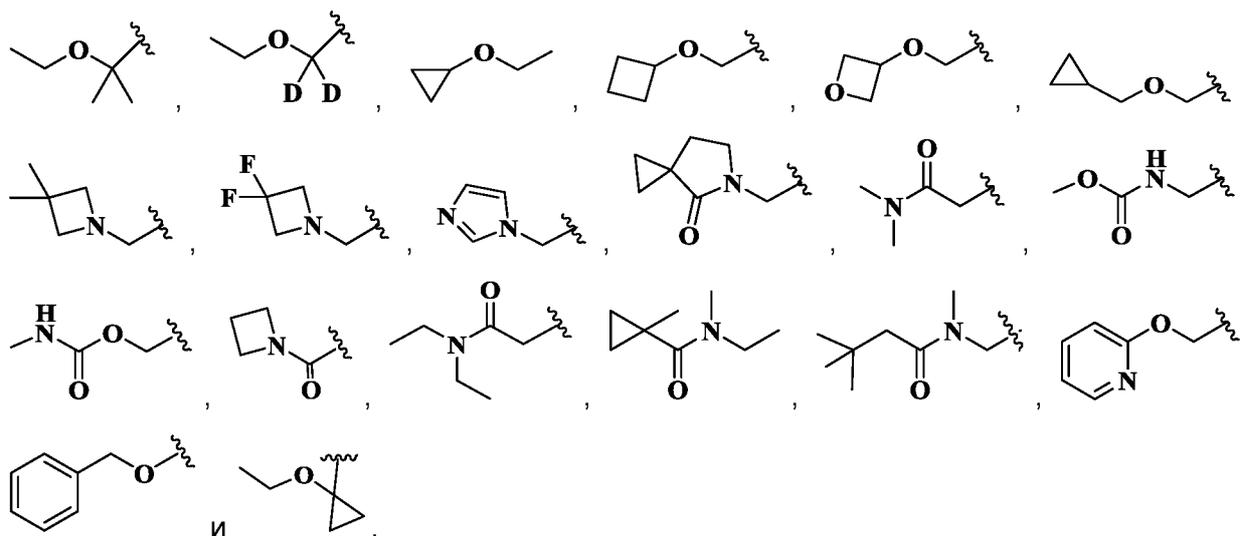
L₁ выбран из группы, состоящей из -(CR_aR_b)_{n1}⁻, -(CR_aR_b)_{n1}O⁻, -O(CR_aR_b)_{n1}⁻, -(CR_aR_b)_{n1}S⁻, -S(CR_aR_b)_{n1}⁻, -(CH₂)_{n1}C(O)NR_a⁻, -(CH₂)_{n1}NR_aC(O)⁻, -(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}⁻, -(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_a⁻, -(CH₂)_{n1}NR_aS(O)_{m1}⁻ и -(CH₂)_{n1}NR_a⁻,

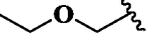
предпочтительно -CR_aR_b⁻, -CR_aR_bO⁻, -OCR_aR_b⁻, -CR_aR_bS⁻ и -SCR_aR_b⁻,

более предпочтительно -CH₂⁻ и -CD₂⁻;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -(CH₂)_{n5}R_{A2}, -(CH₂)_{n5}O(CH₂)_{n6}R_{A2}, -(CH₂)_{n5}C(O)R_{A2}, -(CH₂)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}, -(CH₂)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}, -(CH₂)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2} и -(CH₂)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}, где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆дейтероалкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила,





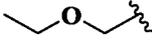
5 более предпочтительно водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и ;

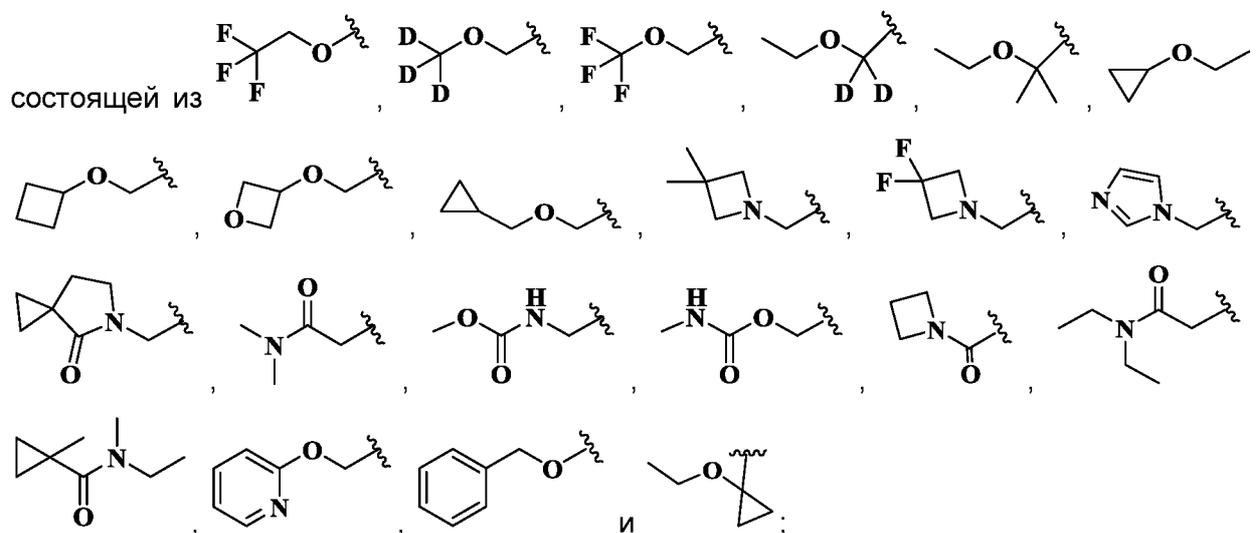
R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила,

10 предпочтительно дейтерия, фтора, хлора, брома и метила;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила,

15 и предпочтительно метила, этила и циклопропила.

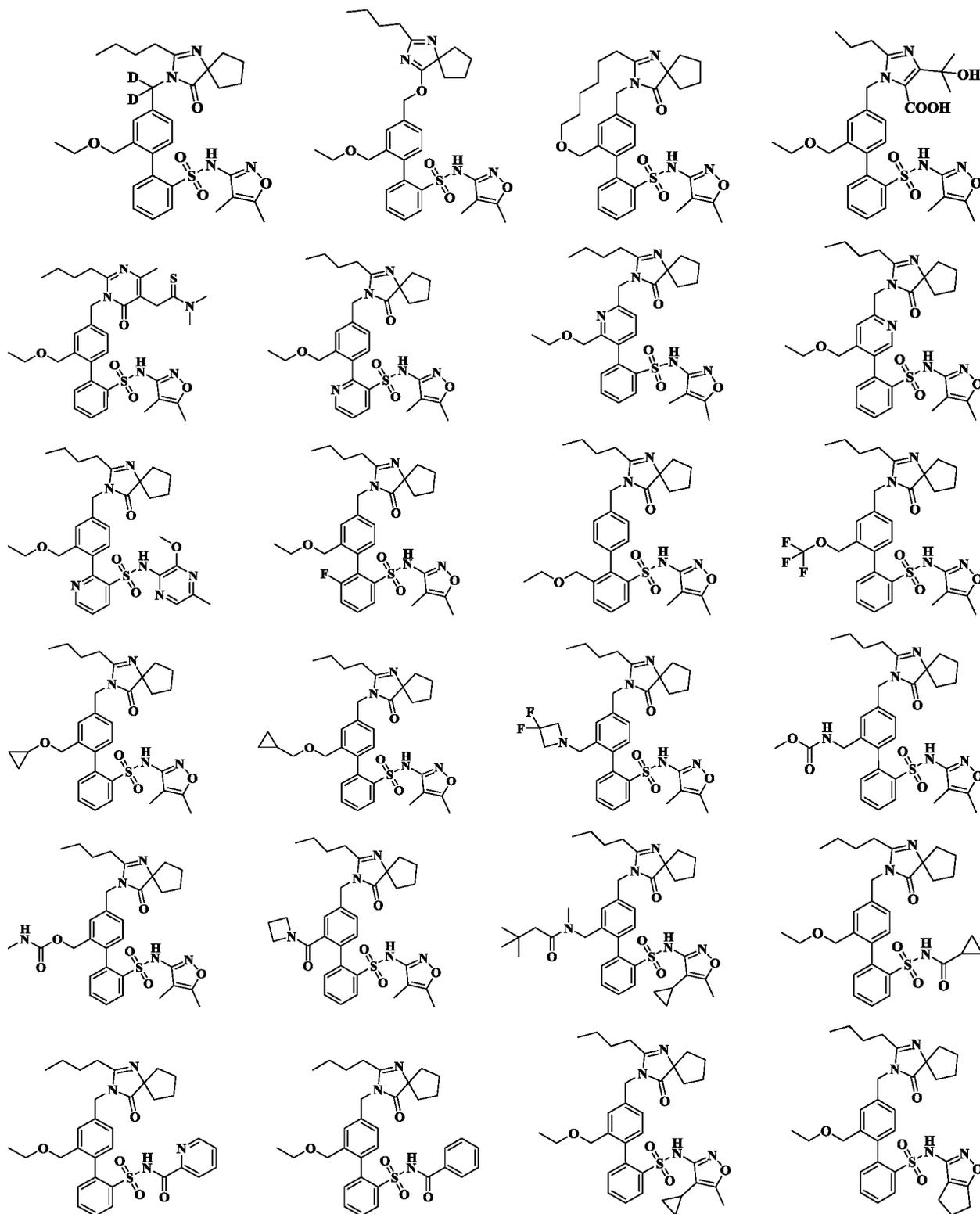
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении или его стереоизомере или фармацевтически приемлемой соли, если R_7 и R_8 одновременно представляют собой метил, а R_1 не является , то R_1 выбран из группы,

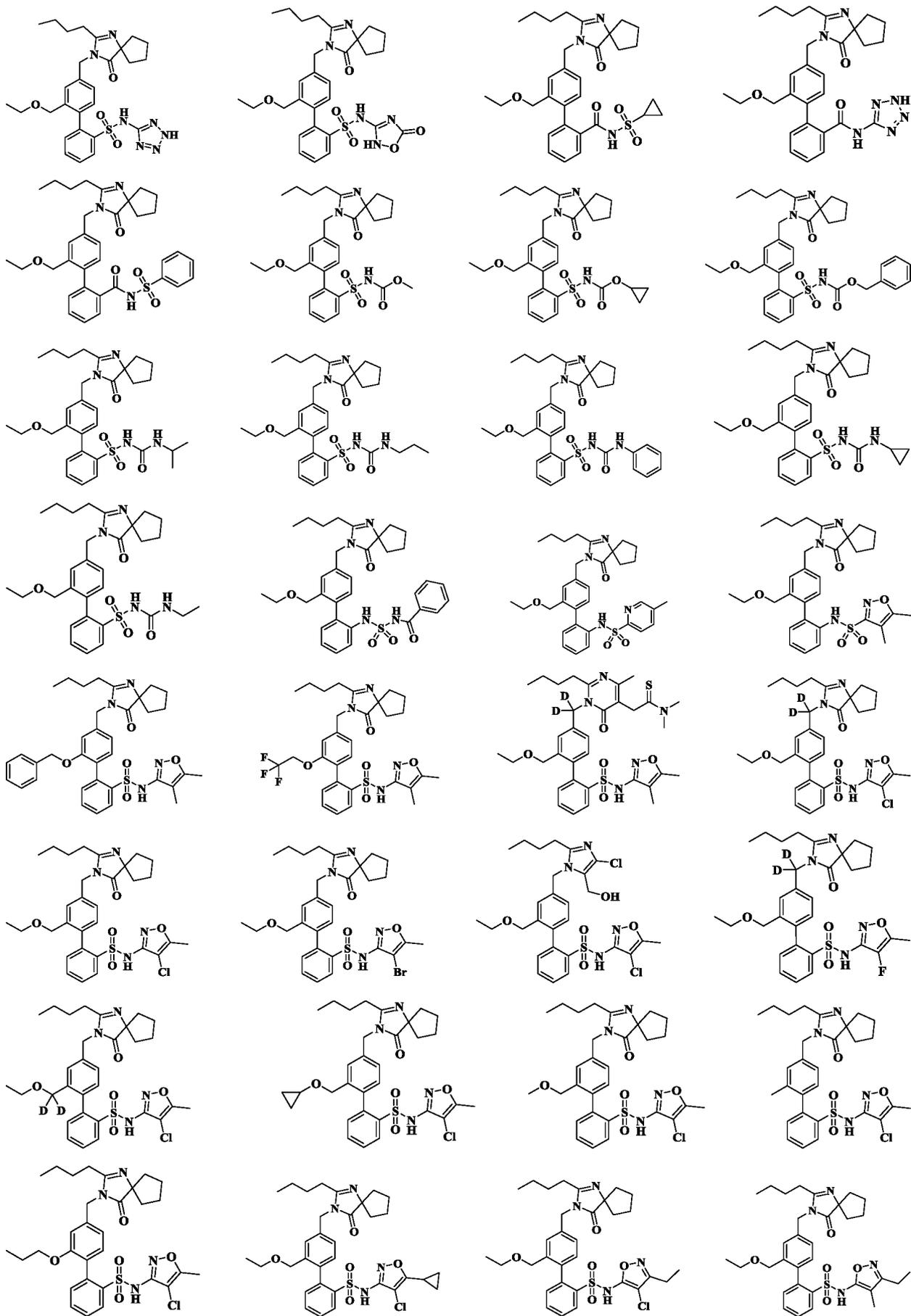


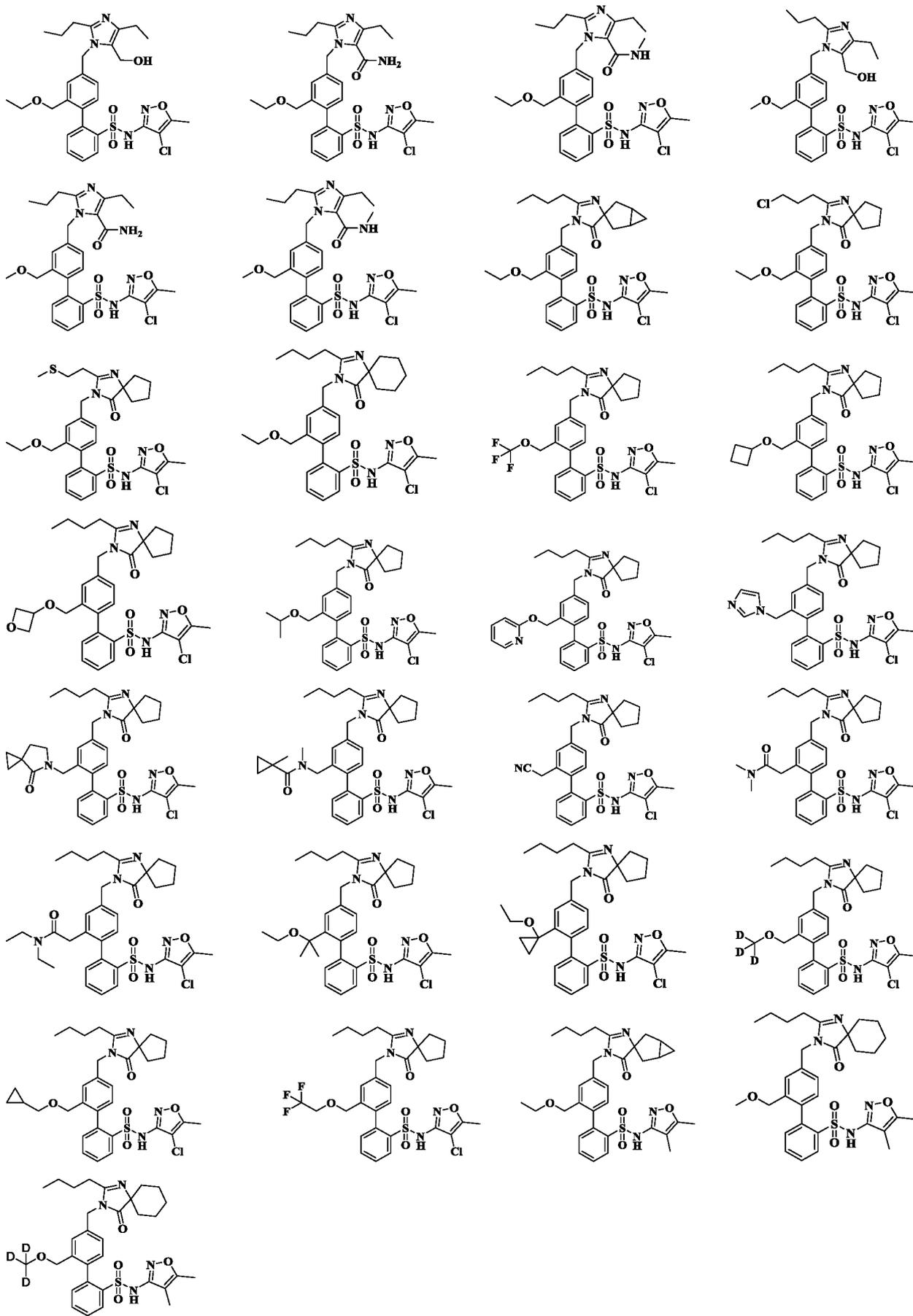
20

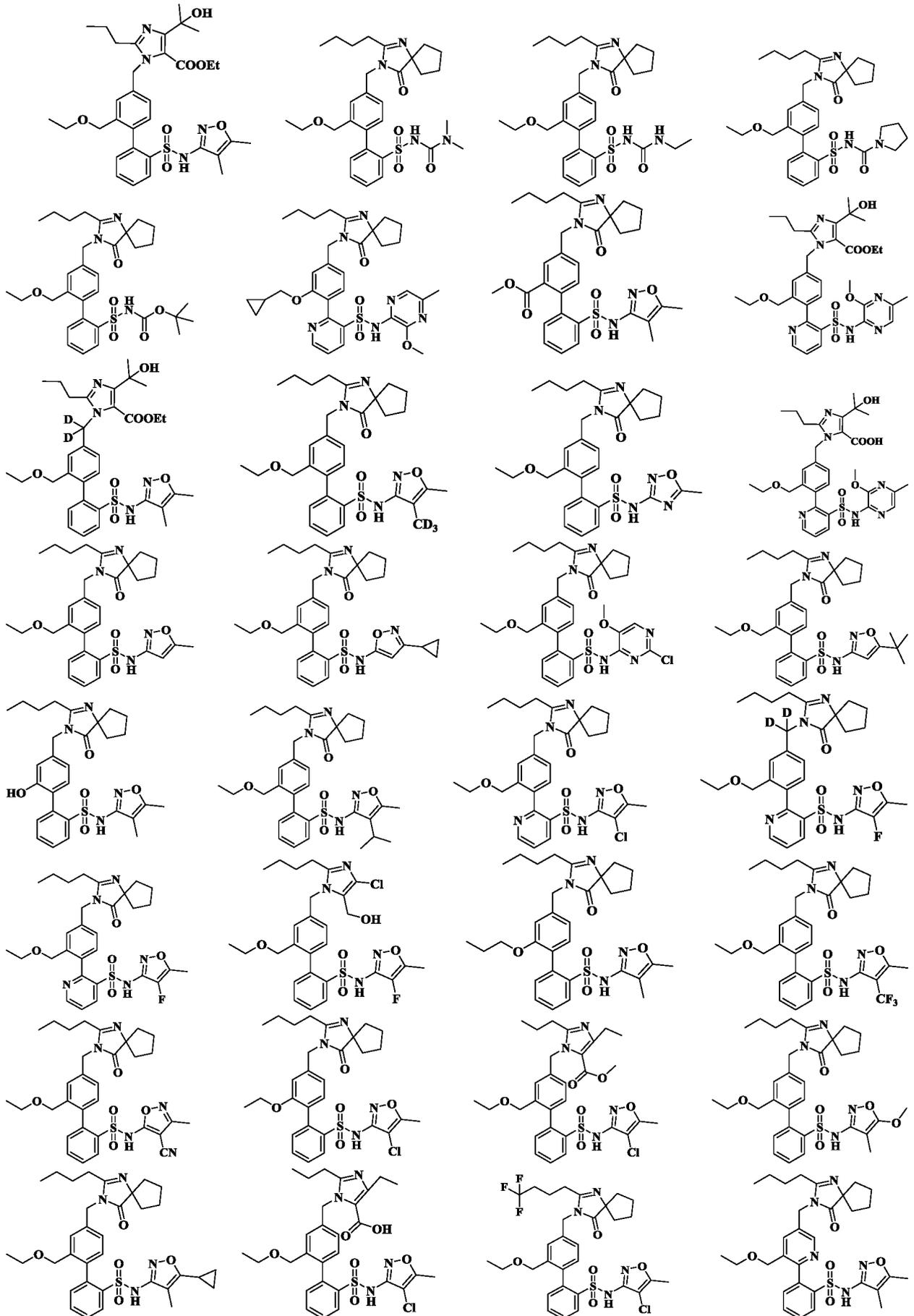
если R_7 и R_8 одновременно представляют собой метил, а R_1 представляет собой $\text{—O—CH}_2\text{—}$, L_1 содержит дейтерий или по меньшей мере один из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N, или R^3 не является водородом.

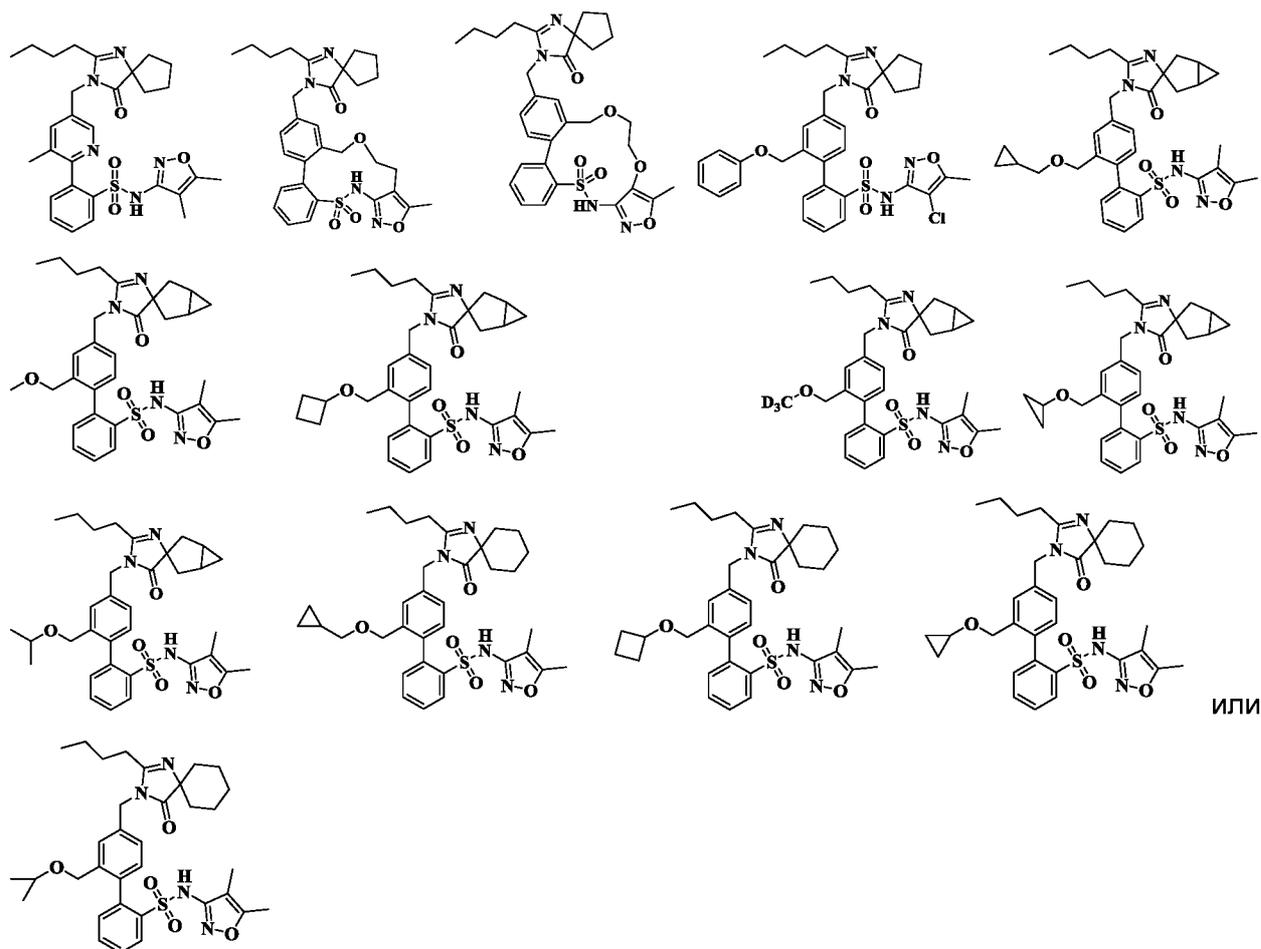
В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из следующих соединений:





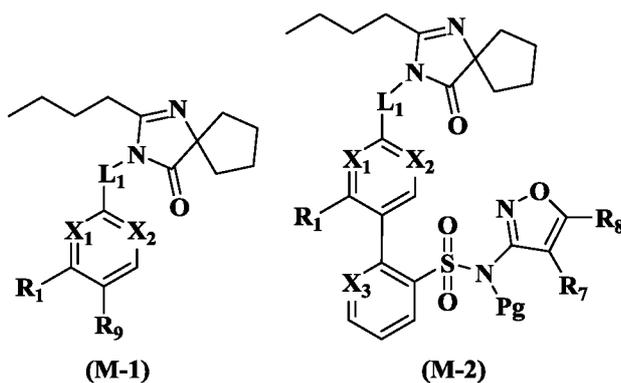






ИЛИ

- 5 В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, представленное общей формулой (M-1) или (M-2), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



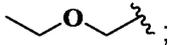
где L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 и R_8 являются такими, как описано выше;

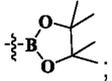
- 10 R_9 выбран из группы, состоящей из галогена и $\text{B}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, предпочтительно брома,

хлора или $\text{B}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;

Pg представляет собой защитной группы для аминогруппы, предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил, метоксиметил, аллилоксикарбонил,

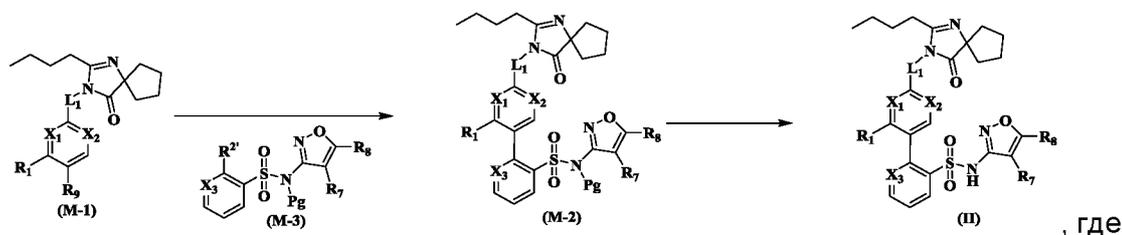
трифторацетил, 2,4-диметоксибензил, нитробензолсульфонил, тритил, флуоренилметоксикарбонил, п-толуолсульфонил, формиат, ацетил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензил или п-метоксифенил, более предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил или метоксиметиловый эфир.

- 5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CD_2-$; R_1 представляет собой ;

R_9 представляет собой ;

Pg выбран группы, состоящей из из (триметилсилил)этоксиметила или метоксиметилового эфира.

- 10 В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанного соединения общей формулы (II) или его стереоизомера и фармацевтически приемлемой соли, при этом способ включает следующие стадии:



- 15 соединение общей формулы (M-1) вводят в реакцию с соединением общей формулы (M-3) с получением соединения общей формулы (M-2) и соединение общей формулы (M-2) подвергают снятию защитной группы с получением соединения общей формулы (II);

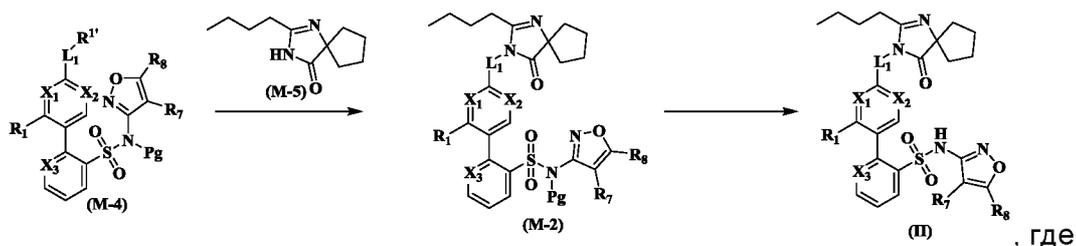
L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 и R_8 являются такими, как описано выше;

R^2 выбирают из группы, состоящей из  и галогена, предпочтительно , хлора или брома;

- 20 R_9 выбирают из группы, состоящей из  и галогена, предпочтительно , хлора или брома;

- Pg представляет собой защитную группу для аминогруппы, предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил, метоксиметиловый эфир, аллилоксикарбонил, трифторацетил, 2,4-диметоксибензил, нитробензолсульфонил, тритил, флуоренилметоксикарбонил, п-толуолсульфонил, формиат, ацетил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензил или п-метоксифенил, более предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил или метоксиметиловый эфир.

- 25 В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения вышеуказанного соединения общей формулы (II) или его стереоизомера и фармацевтически приемлемой соли, при этом способ включает следующие стадии:
- 30



соединение общей формулы (M-4) вводят в реакцию с соединением общей формулы (M-5) с получением соединения общей формулы (M-2) и соединение общей формулы (M-2) подвергают снятию защитной группы с получением соединения общей формулы (II);

5 L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 и R_8 являются такими, как описано выше;

R_1 выбирают из группы, состоящей из метансульфонилокси или галогена, предпочтительно метансульфонилокси или брома;

Pg представляет собой защитную группу для аминогруппы, предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил, метоксиметиловый эфир, аллилкарбонил, трифторацетил, 2,4-диметоксibenзил, нитробензолсульфонил, тритил, флуоренилметоксикарбонил, п-толуолсульфонил, формиат, ацетил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензил или п-метоксифенил, более предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил или метоксиметиловый эфир.

10

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу соединения общей формулы (I), его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

15

С другой стороны, целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения общей формулы (I), его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе в получении средства для лечения и/или предупреждения ангиотензин II (АТ)-зависимого заболевания.

20

С другой стороны, целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения общей формулы (I), его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения эндотелин (ЕТ)-зависимого заболевания.

25

С другой стороны, целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения общей формулы (I), его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ангиотензин-зависимого и эндотелин-зависимого (DARA)-зависимого заболевания (англ. DARA, dual action receptor antagonist – антагонист рецепторов двойного действия) с двойным действием.

30

С другой стороны, целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения общей формулы (I), его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли, нарушения половой функции, гипоксии и ишемического заболевания, деменции, неврологического заболевания, заболевания печени, рака, гипертензии, диабета, заболевания почек и связанных заболеваний.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения и/или предупреждения боли, нарушения половой функции, гипоксии и ишемического заболевания, деменции, неврологического заболевания, заболевания печени, рака, гипертензии, диабета, заболевания почек и связанных заболеваний.

С другой стороны, целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения общей формулы (I), его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе для лечения и/или предупреждения боли, нарушения половой функции, гипоксии и ишемического заболевания, деменции, неврологического заболевания, заболевания печени, рака, гипертензии, диабета, заболевания почек и связанных заболеваний.

В упомянутых выше технических решениях связанные с почками заболевания представляют собой заболевания или состояния, связанные с функцией почек, функцией клубочков или мезангиальных клеток клубочков, более предпочтительно фокально-сегментарный гломерулосклероз или IgA-нефропатию.

Подробное описание настоящего изобретения

Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин "алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, представляющей собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1 - 20 атомов углерода, предпочтительно алкильную группу, содержащую 1 - 12 атомов углерода, более предпочтительно алкильную группу, содержащую 1 - 8 атомов углерода, дополнительно предпочтительно алкильную группу, содержащую 1 - 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно алкильную группу, содержащую 1 - 3 атома углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 4-гептил, 1-пропилбутил, 2-метилгексил, 3-

метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, их соответствующие изомеры с разветвленной цепью и т. д. Более предпочтительно алкил представляет собой низшую алкильную группу, содержащую 1 - 6 атомов углерода, и ее неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, н-гептил, 4-гептил, 1-пропилбутил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т. д. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной, и если она замещена, заместители могут находиться в любой доступной точке присоединения. Заместители предпочтительно представляют собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксильной и карбоксилатной групп, при этом метил, этил, изопропил, трет-бутил, галогеналкил, дейтероалкил, алкоксизамещенный алкил и гидроксизамещенный алкил являются предпочтительными в настоящем изобретении.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому циклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит 3 - 20 атомов углерода, предпочтительно 3 - 12 атомов углерода и более предпочтительно 3 - 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. д. Полициклический циклоалкил включает спиро-, конденсированный и мостиковый циклоалкил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил и циклогептил.

Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой циклоалкил, неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и т. п. Циклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и если он замещен, заместитель предпочтительно

представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксильной и карбоксилатной групп.

Термин "гетероциклил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической углеводородной группе, содержащей 3 - 20 атомов кольца, где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода, C(O) или S(O)_m (где m представляют собой целое число от 0 до 2), но за исключением кольцевых фрагментов -O-O-, -O-S- или -S-S-, а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Предпочтительно гетероциклил содержит 3 - 12 атомов кольца, из которых 1 - 4 атома представляют собой гетероатомы; более предпочтительно гетероциклил содержит 3 - 8 атомов кольца; наиболее предпочтительно гетероциклил содержит 3 - 8 атомов кольца; дополнительно предпочтительно гетероциклил представляет собой 3-8-членный гетероциклил, содержащий 1 - 3 атома азота, необязательно замещенный 1 - 2 атомами кислорода, атомами серы или оксо, включая азотсодержащий моноциклический гетероциклил, азотсодержащий спироциклический гетероциклил или азотсодержащий конденсированный гетероциклил.

Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают оксетанил, азетидинил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидроимидазолил, дигидрофурил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил, азепанил, 1,4-диазаацетилпептил, пиранил или диоксидтетрагидротиопиранил и т. д.; предпочтительно оксетанил, азетидинил, тиетанил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиопиранил, диоксидтетрагидротиопиранил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидропиперазинил, гексагидропиримидинил, азепанил, 1,4-диазаацетилпептил и пиперазинил; более предпочтительно пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил, дигидротетразолил, пиримидин-4(3H)-он, 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он или 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]изоксазол. Полициклический гетероциклил включает спиро-, конденсированный и мостиковый гетероциклил, при этом рассматриваемые спиро-, конденсированный и мостиковый гетероциклил необязательно соединены с другими группами посредством одинарной связи или дополнительно конденсированы с другим циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом посредством любых двух или более атомов в кольце.

Гетероциклил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и если он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из

следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксильной и карбоксилатной групп.

5 Термин "арил" относится к 6-14-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т. е. кольца имеют общие пары смежных атомов углерода) группе, содержащей сопряженную π-электронную систему, предпочтительно 6-12-членной, такой как фенил и нафтил, более предпочтительно фенил.

10 Арил может быть замещенным или незамещенным, и если он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксильной и карбоксилатной групп.

15 Термин "гетероарил" относится к гетероароматической системе, содержащей 1 - 4 гетероатома и 5 - 14 атомов кольца, где гетероатомы выбраны из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5-12-членным, более предпочтительно 5-членным или 6-членным, таким как имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадиазолил, пиразинил и т. д., предпочтительно пиридил, пиразинил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, пиримидинил или тиазолил; более предпочтительно пиридил, оксадиазолил, пиразолил, пиразинил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пирролил, тиазолил и оксазолил.

25 Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и если он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксильной или карбоксилатной группы.

30 Термин "алкокси" относится к -O-(алкилу) и -O-(незамещенному циклоалкилу), где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси или циклогексилокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным, и если он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксид, нитро, циано,

35

циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксильной или карбоксилатной группы.

"Галогеналкил" относится к алкилу, замещенному одним или более атомами галогена, где алкил является таким, как определено выше.

5 "Галогеналкокси" относится к алкокси, замещенному одним или более атомами галогена, где алкокси является таким, как определено выше.

"Гидроксиалкил" относится к алкилу, замещенному одной или более гидроксильными группами, где алкил является таким, как определено выше.

"Гидроксил" относится к группе -ОН.

10 "Галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Амино" относится к группе -NH₂.

"Циано" относится к группе -CN.

"Нитро" относится к группе -NO₂.

"Карбонил" относится к группе -C(O)-.

15 "Карбокси" относится к группе -C(O)ОН.

"ТГФ (англ. THF)" относится к тетрагидрофурану.

"Этилацетат" относится к этилацетату.

"MeOH" относится к метанолу.

"DMFA (англ. DMF)" относится к N,N-диметилформамиду.

20 "DIPEA" относится к диизопропилэтиламину.

"TFA" относится к трифторуксусной кислоте.

"ТЭА (англ. TEA)" относится к триэтиламину.

"MeCN" относится к ацетонитрилу.

"DMA" относится к N,N-диметилацетамиду.

25 "Et₂O" относится к диэтиловому эфиру.

"ДХМ (англ. DCM)" относится к дихлорметану.

"DMAP" относится к 4-диметиламинопиридину.

"DCC" относится к дициклогексилкарбодиимиду.

"ДХЭ (англ. DCE)" относится к 1,2-дихлорэтану.

30 "DIPEA" относится к N,N-диизопропилэтиламину.

"NBS" относится к N-бромсукцинимиду.

"NIS" относится к N-йодсукцинимиду.

"Cbz-Cl" относится к бензилхлорформиату.

"Pd₂(dba)₃" относится к трис(добензилиденацетон)дипалладию.

35 "Dppf" относится к 1,1'-бисдифенилфосфинферроцену.

"HATU" относится к гексафторфосфату 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония.

"KHMDS" относится к бис(триметилсилил)амиду калия.

"LiHMDS" относится к гексаметилдисилазиду лития.

"MeLi" относится к метиллитию.

"n-BuLi" относится к н-бутиллитию.

5 "NaBH(OAc)₃" относится к триацетоксиборгидриду натрия.

"SEM" относится к (триметилсилил)этоксиметилу.

"MOM" относится к метилоксиметилловому эфиру.

"OMs" относится к метилсульфонилокси.

10 Различные выражения, такие как "X выбран из A, B или C", "X выбран из A, B и C", "X представляет собой A, B или C", "X представляет собой A, B и C", выражают одно и то же значение, т. е. X может представлять собой любой один или более из A, B и C.

Атомы водорода, описанные в настоящем изобретении, могут быть заменены на его изотоп дейтерий, и любой атом водорода в иллюстративных соединениях, включенных в настоящее изобретение, также может быть заменен на атом дейтерия.

15 "Необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может произойти, но не обязательно произойдет, и такое описание включает случаи, в которых событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкилом" означает, что алкил может, но не обязательно должен присутствовать, при этом данное описание
20 включает случай, когда гетероциклическая группа замещена алкилом, и случай, когда гетероциклическая группа не замещена алкилом.

"Замещенный" относится к одному или более атомам водорода в группе, предпочтительно не более 5, более предпочтительно 1 - 3 атомам водорода, каждый из которых независимо замещен соответствующим числом заместителей. Само собой
25 разумеется, что заместители могут присутствовать только в своих возможных химических положениях, при этом специалист в данной области техники может определить возможные или невозможные замещения (посредством экспериментирования или теоретически) без приложения чрезмерных усилий. Например, аминогруппа, содержащая свободный атом водорода, или гидроксильная группа могут быть нестабильны при
30 объединении с атомами углерода, имеющими ненасыщенную (например, олефиновую) связь.

"Фармацевтическая композиция" обозначает смесь, содержащую одно или более соединений, таких как указано в настоящем документе, или их физиологически/фармацевтически приемлемых солей или пролекарств и других
35 химических компонентов, а также других компонентов, таких как физиологически/фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество. Назначением фармацевтических композиций является облегчение введения живым

организмам и улучшение абсорбции активных ингредиентов для проявления биологической активности.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является безопасной и эффективной при применении у млекопитающих и обладает необходимой биологической активностью.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение будет дополнительно описано ниже в рамках примеров, однако эти примеры не ограничивают объема настоящего изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Структуру соединения по настоящему изобретению определяли методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или жидкостной масс-спектрометрии (ЖХ–МС (англ. LC-MS)). Химический сдвиг ЯМР (δ) выражали в миллионных долях (м.д., англ. ppm, parts per million – частей на миллион). Спектры ЯМР регистрировали с помощью спектрометра ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400. В качестве растворителей для регистрации спектров использовали дейтерированный диметилсульфоксид (ДМСО-*d*₆), дейтерированный метанол (CD₃OD) и дейтерированный хлороформ (CDCl₃), внутренний стандарт представлял собой тетраметилсилан (TMS).

Для анализа методом жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии ЖХ–МС использовали масс-спектрометр серии 1200 Infinity компании Agilent. Для анализа методом ВЭЖХ (англ. HPLC, high performance liquid chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография) использовали жидкостной хроматограф высокого давления 1200DAD компании Agilent (хроматографическая колонка Sunfire C18, 150 × 4,6 мм) и жидкостной хроматограф высокого давления Waters 2695-2996 компании Waters (хроматографическая колонка Gemini C₁₈, 150 × 4,6 мм).

В качестве пластинки для тонкослойной хроматографии на силикагеле применяли силикагелевую пластинку HSGF254 компании Yantai Huanghai или силикагелевую пластинку GF254 компании Qingdao, при этом при проведении ТСХ (англ. TLC, thin layer chromatography – тонкослойная хроматография) использовали пластинки с толщиной слоя от 0,15 мм до 0,20 мм, а при разделении и очистке продукта методом тонкослойной хроматографии использовали пластинки с толщиной слоя от 0,4 мм до 0,5 мм. Для колоночной хроматографии в качестве носителя обычно применяли силикагель компании Yantai Huanghai с размером пор от 200 до 300 меш.

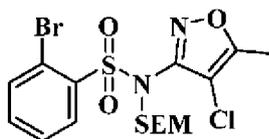
Исходные материалы в примерах настоящего изобретения являются общеизвестными и могут быть приобретены на рынке или синтезированы с применением способов, известных из уровня техники, или в соответствии с ними.

Если не указано иное, все реакции в рамках настоящего изобретения проводили при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке и в атмосфере сухого азота или аргона, растворитель представлял собой сухой растворитель, температуру измеряли в градусах Цельсия.

5

Промежуточное соединение 1

2-Бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)бензсульфамид



Промежуточное соединение 1



Стадия 1

- 10 Получение 2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамида
 4-Хлор-5-метилизоксазол-3-амин (5,0 г, 37,8 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), реакционную жидкость охлаждали до температуры -78°C , затем в реакционную жидкость добавляли трет-бутоксид калия (8,43 г, 75,3 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре -78°C в течение 0,5 ч при
 15 перемешивании. В реакционную жидкость добавляли промежуточное соединение **1a** (10,0 г, 39,4 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан (3 x 20 мл) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта, промежуточного соединения **1b**
 20 (12,5 г, выход: 88,5%).

MS m/z (ESI): 351,2 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2

Получение

2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)бензсульфамида

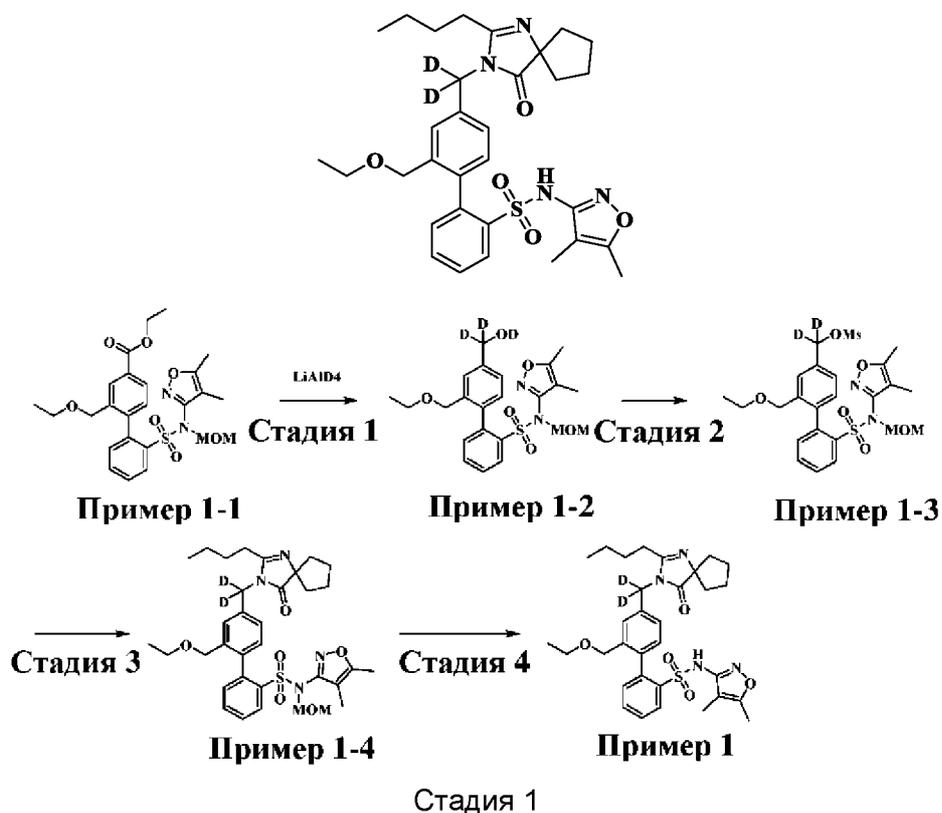
- 25 Промежуточное соединение **1b** (12,5 г, 35,7 ммоль) и карбонат калия (9,8 г, 71,4 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), затем в реакционную жидкость добавляли 2-(триметилсилил)этилоксиметилхлорид (8,9 г, 53,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан (3 x 20 мл) для экстракции. Органические слои
 30 объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали,

концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, промежуточного соединения **1** (17,2 г, выход: 98,5%).

Пример 1

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил-d₂)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

5



10 Получение N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-4'-((гидрокси-d)-метил-d₂)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

15 Пример 1-1 (80 мг, 0,17 ммоль) (со ссылкой на патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) и дейтерированный алюмогидрид лития (11 мг, 0,26 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную жидкость охлаждали до температуры 0°C и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 2 ч. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 1-2 (50 мг, 70%).

20 MS m/z (ESI): 464,2 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение (2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил-d₂-метансульфоновой кислоты

При охлаждении на ледяной бане метилсульфонилхлорид (14,8 мг, 0,13 ммоль) и диизопропилэтиламин (41,8 мг, 0,32 ммоль) добавляли в раствор примера 1-2 (50 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (4 мл), реакционную жидкость нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную жидкость концентрировали с
5 получением неочищенного продукта, примера 1-3 (60 мг, 98%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 541,2 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил-d2)-N-(4,5-
10 диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-
сульфонамида

Пример 1-3 (60 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл), добавляли карбонат калия (30,7 мг, 0,24 ммоль) и 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-он (25,8 мг, 0,13 ммоль) при
15 охлаждении на ледяной бане и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением примера 1-4 (42 мг, 72%).

MS m/z (ESI): 639,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

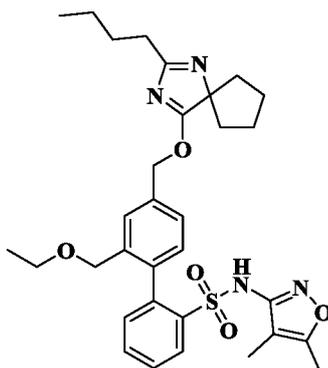
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил-d2)-N-(4,5-
20 диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

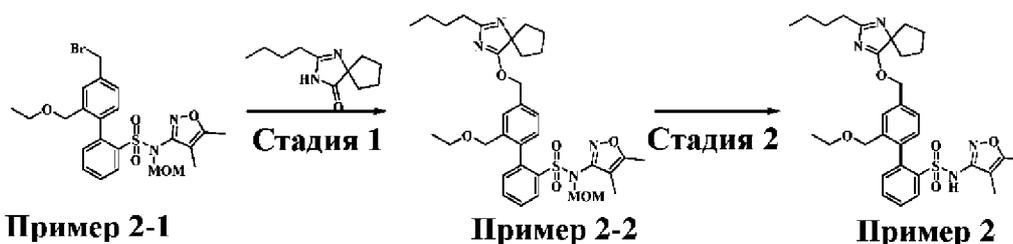
Пример 1-4 (42 мг, 0,07 ммоль) растворяли в этаноле (2 мл), добавляли 6 н соляную кислоту, смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч, значение рН доводили до 8 с помощью карбоната натрия, затем значение рН доводили до 5. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли,
25 высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 1 (10 мг, 26%).

MS m/z (ESI): 595,3 [M+1]⁺.

Пример 2

30 4'-(((2-Бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1,3-диен-4-ил)окси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид





Стадия 1

Получение 4'-(((2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1,3-диен-4-ил)окси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример 2-1 (100 мг, 0,19 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) растворяли в хлороформе (4 мл), добавляли оксид серебра (47,3 мг, 0,38 ммоль) и 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4,4]нон-1-ен-4-он (44,5 мг, 0,23 ммоль) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 2-2 (56 мг, 46%).

MS m/z (ESI): 637,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

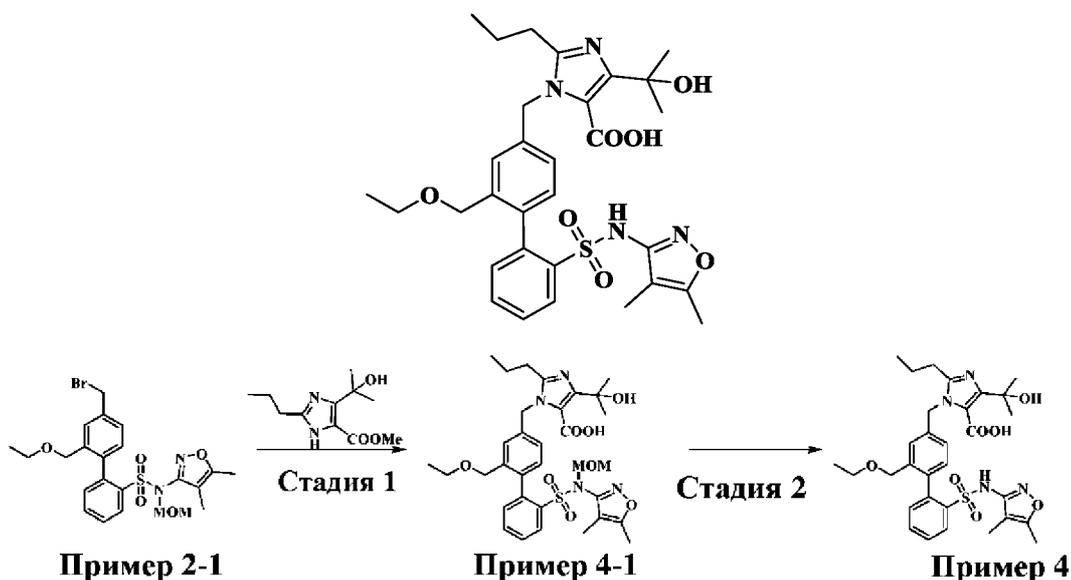
Получение 4'-(((2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1,3-диен-4-ил)окси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Способ синтеза примера 2 аналогичен способу синтеза примера 1, пример 2-1 применяли в качестве исходного материала с получением примера 2 (30 мг, 57%).

MS m/z (ESI): 593,3 [M+1]⁺.

Пример 4

1-((2'-(N-(4,5-Диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



Стадия 1

Получение метил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата

5 Пример 2-1 (100 мг, 0,19 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) растворяли в ацетонитриле (4 мл), добавляли метил-4-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (51,9 мг, 0,23 ммоль) и карбонат калия (52,8 мг, 0,38 ммоль), реакционную жидкость нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный
10 продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 4-1 (86 мг, 67%).

MS m/z (ESI): 655,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновой
15 кислоты

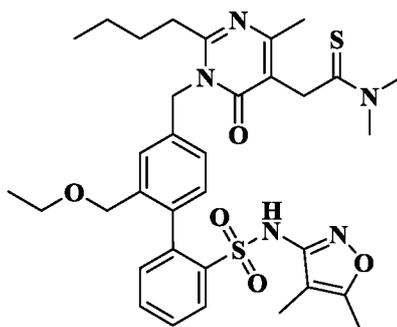
Способ синтеза примера 4 аналогичен способу синтеза примера 1, пример 4-1 применяли в качестве исходного материала с получением примера 4 (31 мг, 40%).

MS m/z (ESI): 611,2 [M+1]⁺.

Пример 5

20 2-(2-Бутил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-N,N-

диметилэтилтиоамид

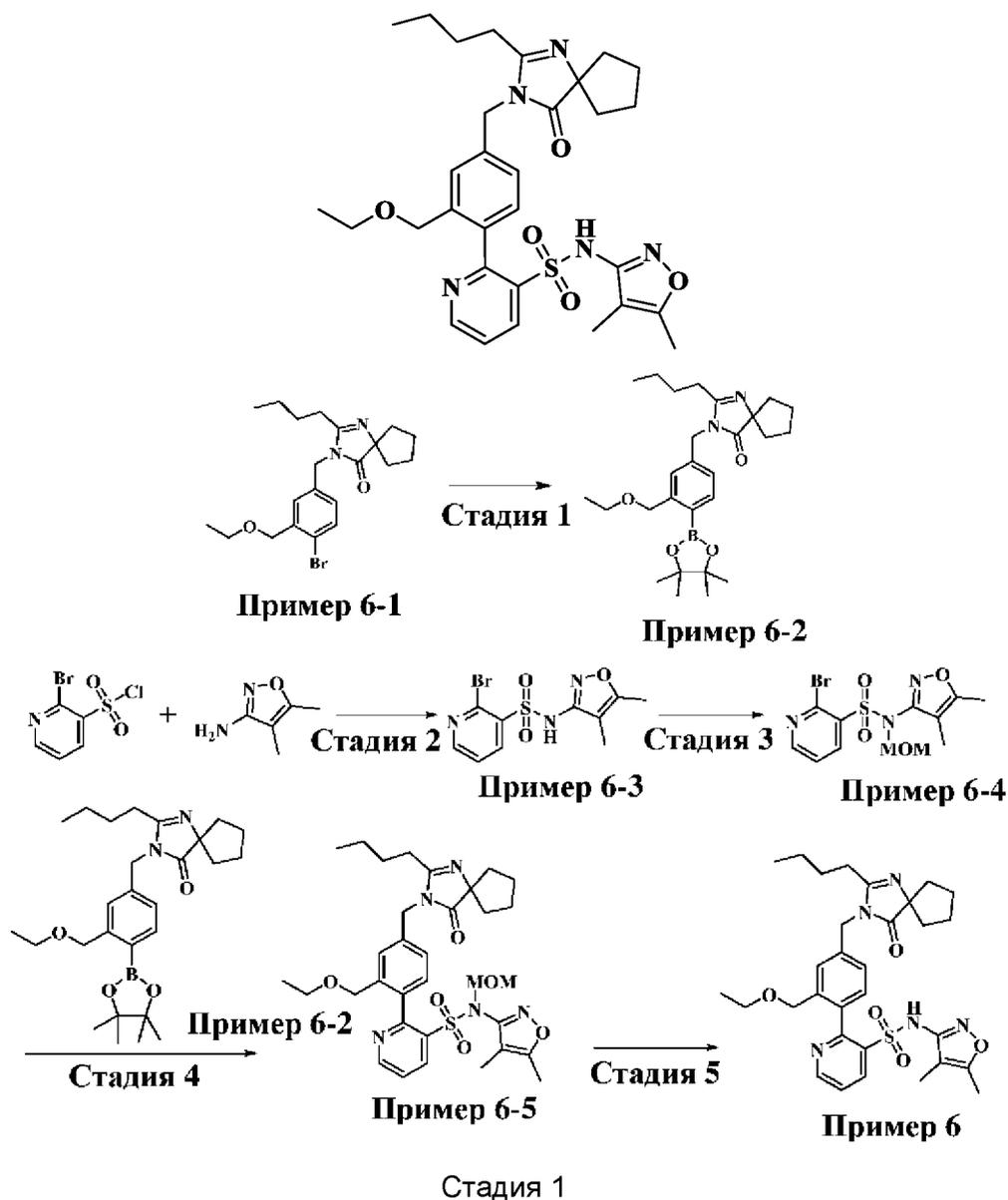


Способ синтеза примера 5 аналогичен способу синтеза примера 4. 2-(2-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-N,N-диметилэтилтиоамид применяли вместо метил-4-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата с получением
25 примера 5 (21 мг, 56%).

MS m/z (ESI): 666,3 [M+1]⁺.

Пример 6

30 2-(4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфаниламид



Стадия 1

Получение 3-(4-борат-3-(этоксиметил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Добавляли ацетат калия (3,4 г, 35 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,95 г, 1,1 ммоль) в раствор примера 6-1 (4,8 г, 11,6 ммоль) (см. патентный документ WO 2010135350A2 в отношении способа синтеза) и бис(пинаколато)дибора (4,4 г, 17,5 ммоль) в диоксане (100 мл). Смесь подвергали замене атмосферы азотом и нагревали при температуре 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, 15% об./об.) с получением примера 6-2 (4,3 г, 80%).

MS m/z (ESI): 469,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2

Получение 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфаниламида

Растворяли 3-амино-4,5-диметилизоксазол (264 мг, 2,35 ммоль) в 10 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (594 мг, 5,88 ммоль) и 2-бромпиридин-3-сульфонилхлорид (500 мг, 1,96 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **6-3** (350 мг, 53,8%).

MS m/z (ESI): 332,0 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфаниламида

Растворяли пример **6-3** (350 мг, 1,05 ммоль) в дихлорметане (10 мл), последовательно добавляли триэтиламин (319 мг, 3,16 ммоль), 4-диметиламинопиридин (129 мг, 1,05 ммоль) и бромметилметиловый эфир (158 мг, 1,26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера **6-4** (280 мг, 71,1%).

MS m/z (ESI): 376,0 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфаниламида

Пример **6-4** (50 мг, 0,133 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли пример **6-2** (63 мг, 0,133 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (10 мг, 0,0133 ммоль) и карбонат цезия (65 мг, 0,200 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси при микроволновом облучении при температуре 100°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

продукта, неочищенного примера **6-5** (75 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 638,3 [M+1]⁺.

Стадия 5

5 Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфаниламида

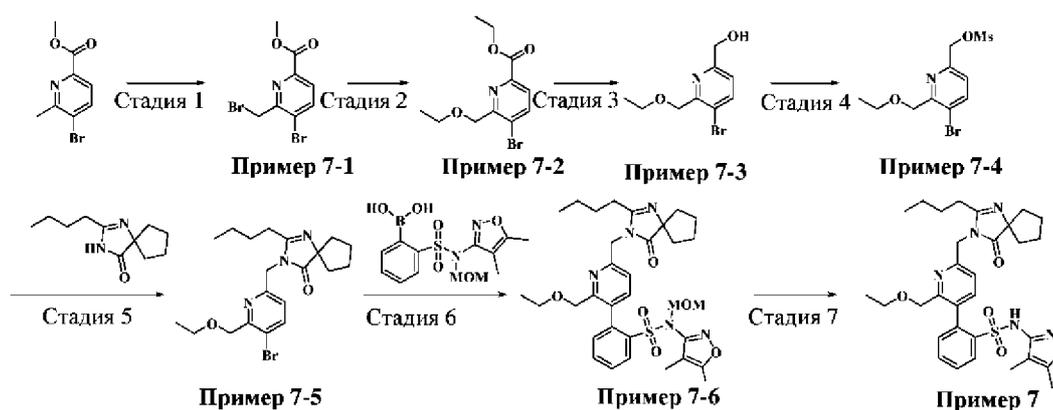
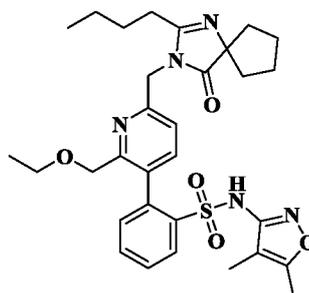
10 Пример **6-5** (75 мг, 0,118 ммоль) растворяли в этаноле (3 мл), добавляли соляную кислоту (6 М, 1 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при температуре 80°C в течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке продукта, 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфаниламида **6** (30 мг, 42,8%).

MS m/z (ESI): 594,3 [M+1]⁺.

15

Пример 7

2-(6-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)пиридин-3-ил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



20

Стадия 1

Получение метил-5-бром-6-(бромметил)пиколината

25 Метил-5-бром-6-метилпиколинат (1,0 г, 4,35 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (30 мл), добавляли N-бромсукцинимид (851 мг, 4,78 ммоль) и азобисизобутиронитрил (71 мг, 0,435 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси, нагревая при кипении с обратным

холодильником в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и добавляли 50 мл воды. Экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 7-1 (600 мг, 44,9%).

MS m/z (ESI): 308,9 [M+1]⁺.

Стадия 2

10 Получение этил-5-бром-6-(этоксиметил)пиколината

Пример 7-1 (600 мг, 1,95 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), добавляли этилат натрия (399 мг, 5,86 ммоль) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением примера 7-2 (520 мг, 92,7%).

20 MS m/z (ESI): 288,0 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение (5-бром-6-(этоксиметил)пиридин-2-ил)метанола

Пример 7-2 (520 мг, 1,80 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), проводили замену атмосферы азотом 3 раза, смесь охлаждали до температуры -78°C и добавляли по каплям раствор гидрида диизобутилалюминия в толуоле (1,5 М, 3,6 мл, 5,42 ммоль), затем смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 5 ч. Реакционную жидкость выливали в 100 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (80 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 7-3 (260 мг, 58,7%).

30 MS m/z (ESI): 246,0 [M+1]⁺.

Стадия 4

35 Получение метил-(5-бром-6-(этоксиметил)пиридин-2-ил)метилсульфоната

Пример 7-3 (260 мг, 1,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли триэтиламин (320 мг, 3,17 ммоль) и метилсульфонилхлорид (242 мг, 2,11 ммоль) и

обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость выливали в 50 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта, неочищенного примера 7-4 (330 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 324,0 [M+1]⁺.

Стадия 5

10 Получение 3-((5-бром-6-(этоксиметил)пиридин-2-ил)метил)-2-бутил-1,3-
диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Пример 7-4 (330 мг, 1,02 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли 2-бутил-1,3-диазаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-он (237 мг, 1,22 ммоль) и карбонат калия (422 мг, 3,05 ммоль), смесь нагревали до температуры 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 7-5 (180 мг, 41,9%).

MS m/z (ESI): 422,1 [M+1]⁺.

Стадия 6

25 Получение 2-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-
(этоксиметил)пиридин-3-ил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-
(метоксиметил)бензсульфамида

Пример 7-5 (50 мг, 0,118 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и 0,5 мл воды, добавляли (2-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)фенил)бороновую кислоту (48 мг, 0,142 ммоль) (см. патентный документ WO 2010135350A2 в отношении способа получения), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (8,6 мг, 0,0118 ммоль) и карбонат цезия (58 мг, 0,177 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси при микроволновом облучении при температуре 100°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали,

фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 7-6 (35 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 638,3 [M+1]⁺.

5 Стадия 7

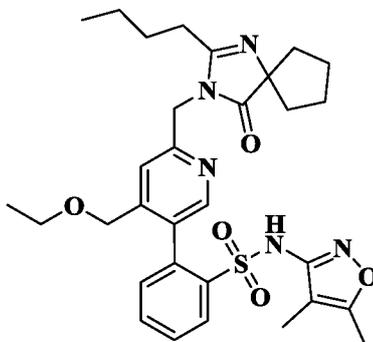
Получение 2-(6-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)пиридин-3-ил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)бензсульфамида

Основываясь на способе синтеза примера 6, пример 7-6 подвергали удалению защитной группы с получением примера 7 (19 мг, 58,3%).

10 MS m/z (ESI): 594,3 [M+1]⁺.

Пример 8

2-(6-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-4-(этоксиметил)пиридин-3-ил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)бензсульфамид

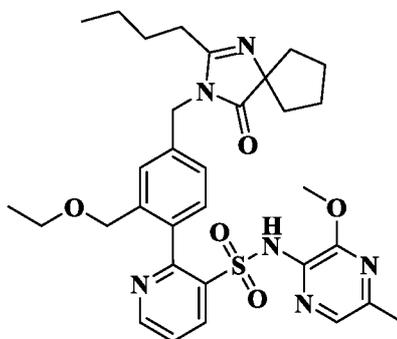


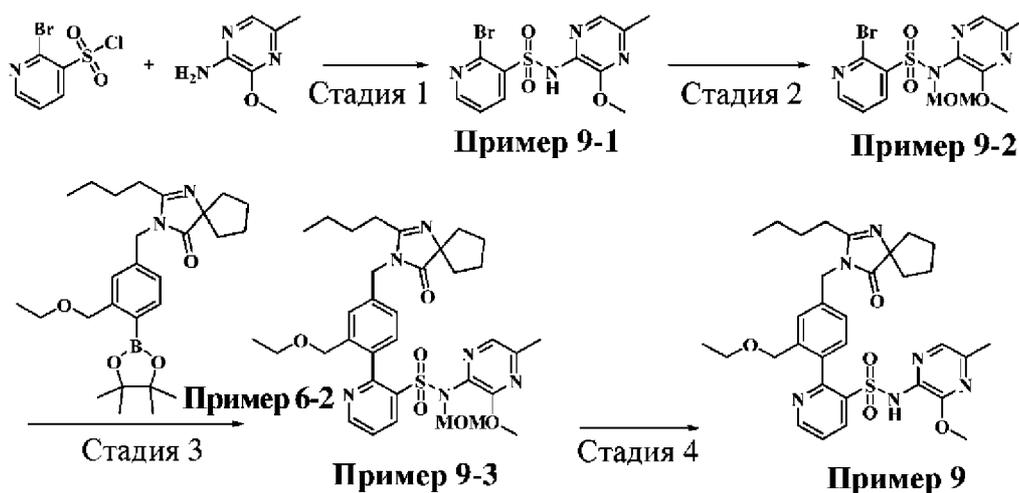
15 Основываясь на схеме и способе примера 7, применяли этил-5-бром-4-метилпиколинат вместо метил-5-бром-6-метилпиколината в качестве исходного материала с получением примера 8 (11 мг, 39,4%).

MS m/z (ESI): 594,3 [M+1]⁺.

Пример 9

20 2-(4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид





Стадия 1

Получение 2-бром-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)пиридин-3-сульфаниламида

5 Растворяли 3-метокси-5-метилпиразин-2-амин (130 мг, 0,938 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли триэтиламин (237 мг, 2,34 ммоль) и 2-бромпиридин-3-сульфонилхлорид (200 мг, 0,781 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 9-1 (110 мг, 32,7%).

MS m/z (ESI): 359,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

15 Получение 2-бром-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфаниламида

Пример 9-1 (110 мг, 0,306 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), последовательно добавляли триэтиламин (93 мг, 0,919 ммоль), 4-диметиламинопиридин (37 мг, 0,306 ммоль) и бромметилметилловый эфир (46 мг, 0,368 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 9-2 (80 мг, 64,9%).

25 MS m/z (ESI): 403,0 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфонамида

5 Применяя пример 9-2 в качестве исходного материала и основываясь на схеме и способе примера 6-3, получали пример 9-3 (81 мг, 61%).

MS m/z (ESI): 665,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

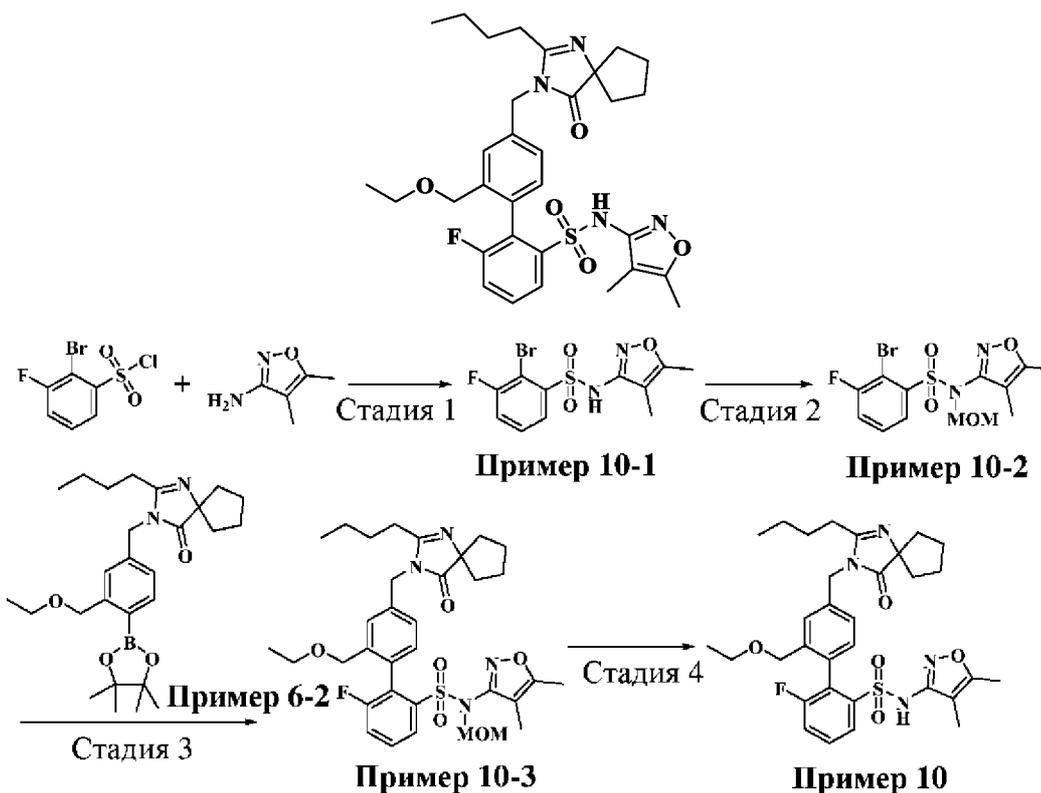
Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)пиридин-3-сульфонамида

10 Применяя пример 9-3 в качестве исходного материала и основываясь на схеме и способе примера 6, получали пример 9 (30 мг, 40%).

MS m/z (ESI): 620,3 [M+1]⁺.

Пример 10

15 4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид



Стадия 1

Получение 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-3-фторбензосульфонамида

20 Растворяли 3-амино-4,5-диметилизоксазол (123 мг, 1,10 ммоль) в дихлорметане (10 мл), добавляли триэтиламин (222 мг, 2,19 ммоль) и 2-бром-3-фторбензолсульфонилхлорид (200 мг, 0,731 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь

экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера **10-1** (120 мг, 31,3%).

MS m/z (ESI): 349,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-3-фтор-N-(метоксиметил)бензсульфамида

10 Пример **10-1** (120 мг, 0,344 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), последовательно добавляли триэтиламин (104 мг, 1,03 ммоль), 4-диметиламинопиридин (42 мг, 0,344 ммоль) и бромметилметилловый эфир (86 мг, 0,688 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера **10-2** (90 мг, 66,6%).

MS m/z (ESI): 393,0 [M+1]⁺.

20 Стадия 3

Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-6-фтор-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Применяя пример **10-2** в качестве исходного материала и основываясь на схеме и способе примера **6-3**, получали пример **10-3** (51 мг, 56%).

MS m/z (ESI): 655,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

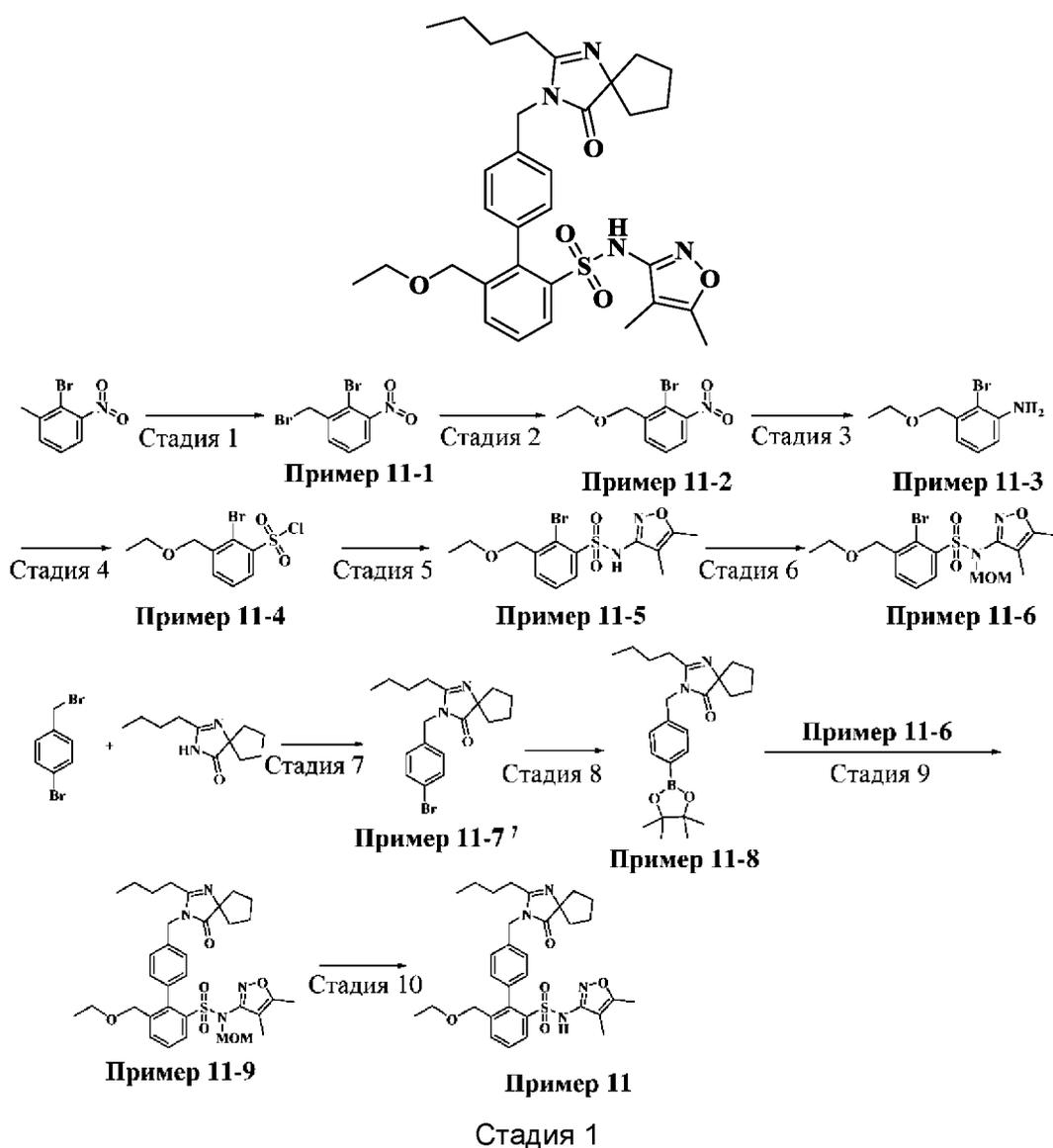
Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламида

30 Применяя пример **10-3** в качестве исходного материала и основываясь на схемах и способах стадии 3 и стадии 4 примера **6**, получали пример 10 (18 мг, 55,2%).

MS m/z (ESI): 611,3 [M+1]⁺.

Пример 11

35 4'-(((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-6-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Получение 2-бром-1-(бромметил)-3-нитробензола

- 5 Растворяли 2-бром-3-нитротолуол (1,0 г, 4,63 ммоль) в четыреххлористом углероде (30 мл), добавляли N-бромсукцинимид (988 мг, 5,56 ммоль) и азобисизобутиронитрил (76 мг, 0,463 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси, нагревая при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при
- 10 пониженном давлении и добавляли 50 мл воды. Применяли этилацетат (50 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 11-
- 15 **1** (630 мг, 46,4%).

MS m/z (ESI): 293,9 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 2-бром-1-(этоксиметил)-3-нитробензола

Пример 11-1 (630 мг, 2,15 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), добавляли этилат натрия (419 мг, 6,45 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при температуре 40°C в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного примера 11-2 (410 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 260,0 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 2-бром-3-(этоксиметил)анилина

Нагревали 20 мл уксусной кислоты до температуры 80°C, добавляли порошок железа (880 мг, 15,8 ммоль), медленно добавляли порциями пример 11-2 (410 мг, 1,58 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при температуре 80°C в течение 30 мин. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера 11-3 (300 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 230,0 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 2-бром-3-(этоксиметил)бензолсульфонилхлорида

Пример 11-3 (300 мг, 1,30 ммоль) растворяли в растворе соляной кислоты (6 M, 5 мл), смесь охлаждали до температуры 0°C и медленно добавляли по каплям 1 мл раствора нитрита натрия (108 мг, 1,57 ммоль), обеспечивали протекание реакции при температуре 0°C в течение 1 ч. Последовательно добавляли 3 мл уксусной кислоты, хлорид меди (6,4 мг, 0,0650 ммоль), дигидрат хлорида меди (22 мг, 0,130 ммоль) и затем медленно добавляли по каплям тионилхлорид (774 мг, 6,50 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смешанном растворе при температуре 0°C в течение 1 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении

с получением неочищенного примера **11-4** (330 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 312,9 [M+1]⁺.

Стадия 5

5 Получение 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-3-(этоксиметил)бензсульфамида

Растворяли 3-амино-4,5-диметилизоксазол (177 мг, 1,58 ммоль) в 5 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (319 мг, 3,16 ммоль) и пример **11-4** (330 мг, 1,05 ммоль) и затем обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 40 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера **11-5** (350 мг).

MS m/z (ESI): 389,0 [M+1]⁺.

15 Стадия 6

Получение 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-3-(этоксиметил)бензсульфамида

20 Пример **11-5** (350 мг, 0,900 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), последовательно добавляли триэтиламин (273 мг, 2,70 ммоль), 4-диметиламинопиридин (110 мг, 0,900 ммоль) и бромметилметилэфир (169 мг, 1,35 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера **11-6** (130 мг, 33,4%).

MS m/z (ESI): 433,0 [M+1]⁺.

Стадия 7

Получение 3-(4-бромбензоил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

30 Растворяли п-бромбензилбромид (200 мг, 0,800 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли карбонат калия (221 мг, 1,60 ммоль) и 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-он (155 мг, 0,800 ммоль), смесь нагревали до температуры 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера **11-7** (130 мг, 44,8%).

MS m/z (ESI): 363,1 [M+1]⁺.

Стадия 8

Получение 2-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксанафт-2-ил)бензил)-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

5 Пример 11-7 (130 мг, 0,358 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли бис(пинаколато)дибор (182 мг, 0,716 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (26 мг, 0,0358 ммоль) и ацетат калия (70 мг, 0,358 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза, смесь нагревали до температуры 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 40 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 11-8 (90 мг, 61,1%).

MS m/z (ESI): 411,3 [M+1]⁺.

Стадия 9

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-6-(этоксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламида

20 Пример 11-7 (50 мг, 0,122 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли пример 11-8 (53 мг, 0,122 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (8,9 мг, 0,0122 ммоль) и карбонат цезия (79 мг, 0,243 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси в условиях микроволнового облучения при температуре 100°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением примера 11-9 (40 мг, 51,5%).

MS m/z (ESI): 637,3 [M+1]⁺.

Стадия 10

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-6-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

35 Пример 11-9 (40 мг, 0,0628 ммоль) растворяли в 3 мл этанола, добавляли соляную кислоту (6 M, 1 мл), смесь нагревали до температуры 80°C и обеспечивали протекание

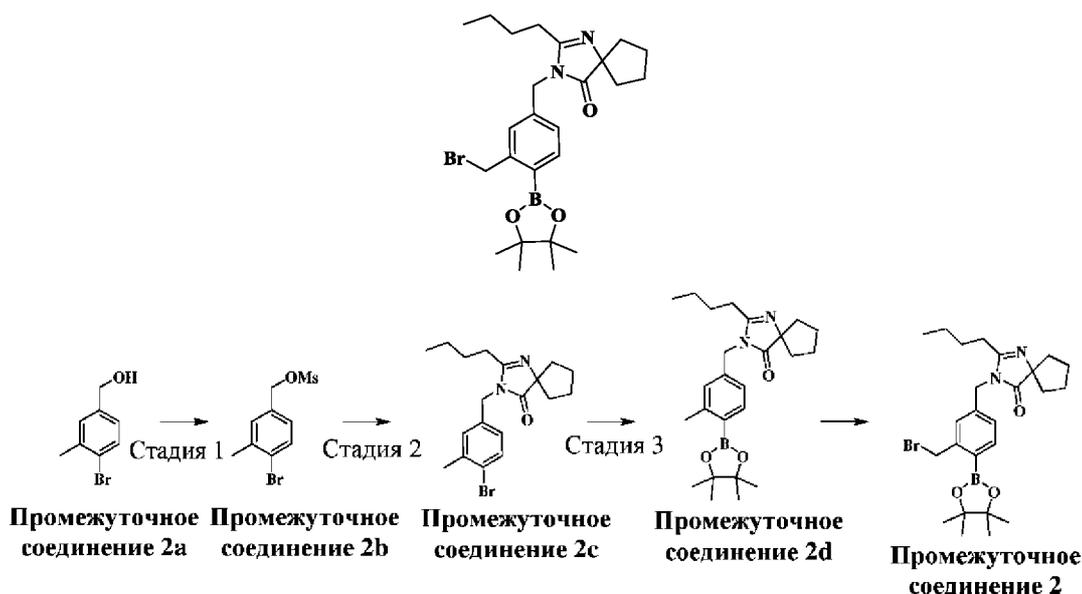
реакции в течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **11** (25 мг, 67,1%).

MS m/z (ESI): 593,3 [M+1]⁺.

5

Промежуточное соединение 2

3-(3-(Бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он



10

Стадия 1

Получение 4-бром-3-метилбензилметансульфоната

Промежуточное соединение **2a** (2,0 г, 10,0 ммоль) и триэтиламин (1,4 г, 11,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), в реакционную жидкость добавляли метилсульфонилхлорид (1,24 г, 11,0 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 4-бром-3-метилбензилметансульфоната (2,6 г, выход: 93,8%).

MS m/z (ESI): 278,9 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 3-(4-бром-3-метилбензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Промежуточное соединение **2b** (2,0 г, 7,2 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), в реакционную жидкость добавляли гидрид натрия (0,34 г, 8,6 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и обеспечивали протекание реакции в смеси при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч при перемешивании. Добавляли 2-бутил-

1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (1,63 г, 8,6 ммоль) в реакционную жидкость и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 4-бром-3-метилбензилметансульфоната (2,3 г, выход: 87,8%).

MS m/z (ESI): 377,1 [M+1]⁺.

Стадия 3

10 Получение 2-бутил-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Промежуточное соединение **2c** (2,0 г, 5,3 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,6 г, 6,4 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (42 мг, 0,05 ммоль) и ацетат калия (1,1 г, 15 10,6 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и реакционную жидкость перемешивали при температуре 80°C в защитной атмосфере азота в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 2-20 бутил-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она (1,8 г, выход: 52,4%).

MS m/z (ESI): 425,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

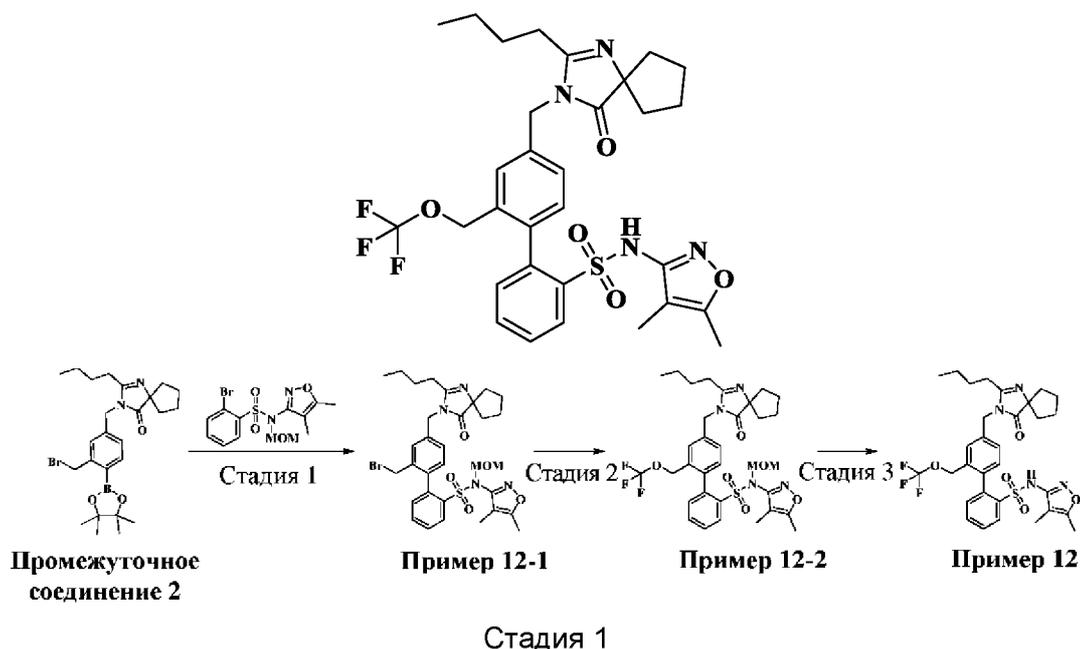
25 Получение 3-(3-(бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Промежуточное соединение **2d** (1,5 г, 3,5 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), в реакционную жидкость добавляли N-бромсукцинимид (0,75 г, 4,2 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан (3 × 20 мл) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 3-(3-(бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-30 диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она (1,62 г, выход: 91,8%).

35 MS m/z (ESI): 503,2 [M+1]⁺.

Пример 12

4'-(((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-((трифторметокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



5
Получение 2'-((бромметил)-4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

10 Промежуточное соединение 2 (100 мг, 0,2 ммоль), (2-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамойл)фенил)бороновую кислоту (75 мг, 0,2 ммоль) (см. патентный документ WO 2010135350A2 в отношении способа получения), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (16 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (291 мг, 0,9 ммоль) перемешивали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) при температуре 100°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Добавляли
15 воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 12-1 (110 мг, выход: 82,5%).

MS m/z (ESI): 671,2 [M+1]⁺.

20 Стадия 2

Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-2'-((трифторметокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

25 Трифторметилтрифторметансульфонат (72 мг, 0,33 ммоль) и фторид серебра (48 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл). Реакционную жидкость охлаждали до температуры -30°C и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 2 ч. Пример 12-1 (110 мг, 0,16 ммоль), растворенный в 5 мл ацетонитрила, добавляли в

реакционную жидкость и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 24 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **12-2** (85 мг, 77,6%).

MS m/z (ESI): 676,3 [M+1]⁺.

Стадия 3

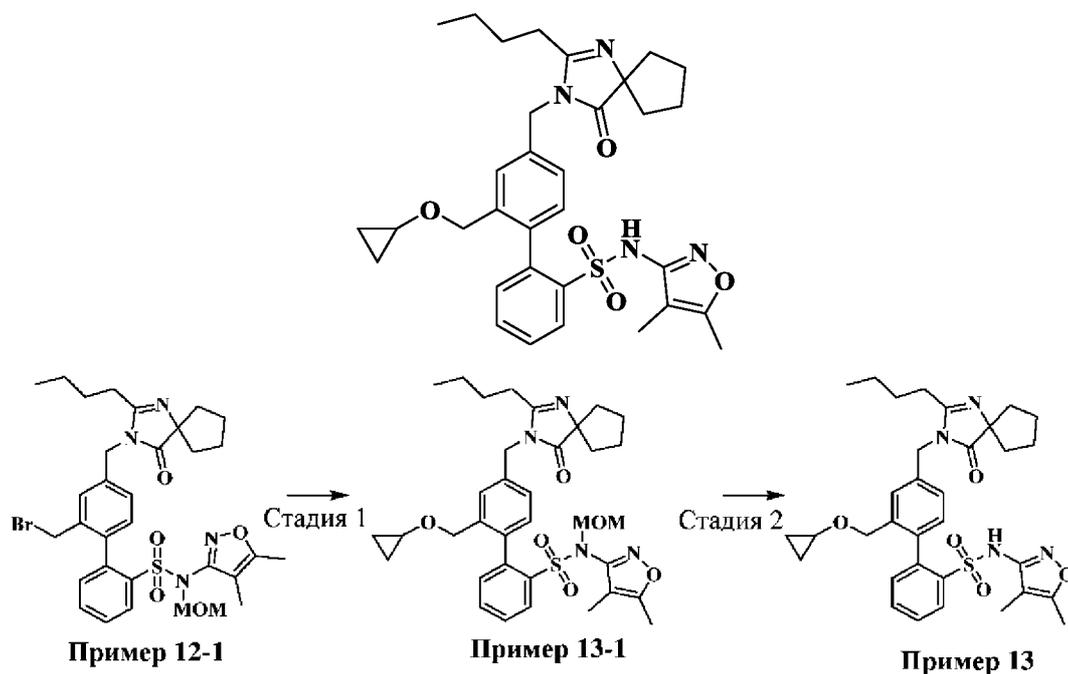
Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-((трифторметокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **12-2** (85 мг, 0,13 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли раствор 6 моль/л хлористого водорода в диоксане (2 мл) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость концентрировали, получали и выделяли пример **12** (32 мг, 40,4%).

MS m/z (ESI): 633,2 [M+1]⁺.

Пример 13

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **12-1** (100 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (42 мг, 0,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли циклопропанол (18 мг,

0,3 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **13-1** (62 мг, 78,6%).

MS m/z (ESI): 649,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

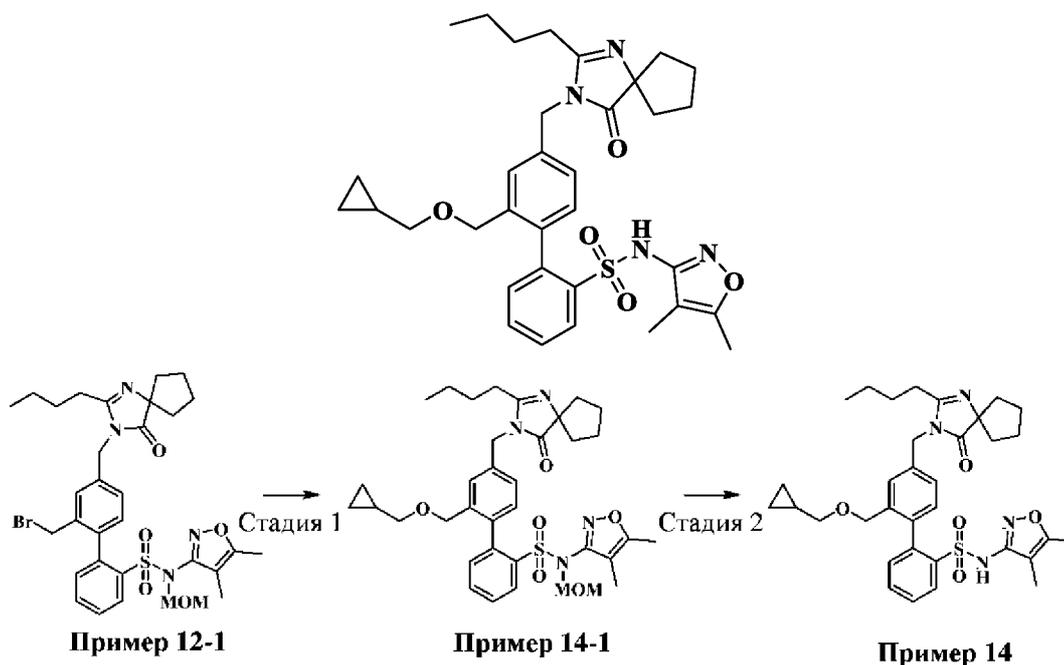
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Способ синтеза примера **13** аналогичен способу синтеза примера **12**, пример **13-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **13** (22 мг, 52,7%).

MS m/z (ESI): 605,3 [M+1]⁺.

Пример 14

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-
 ((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-
 сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **12-1** (100 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (42 мг, 0,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли циклопропилметанол (22 мг, 0,3 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 ч. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **14-1** (66 мг, 77,5%).

5 MS m/z (ESI): 663,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

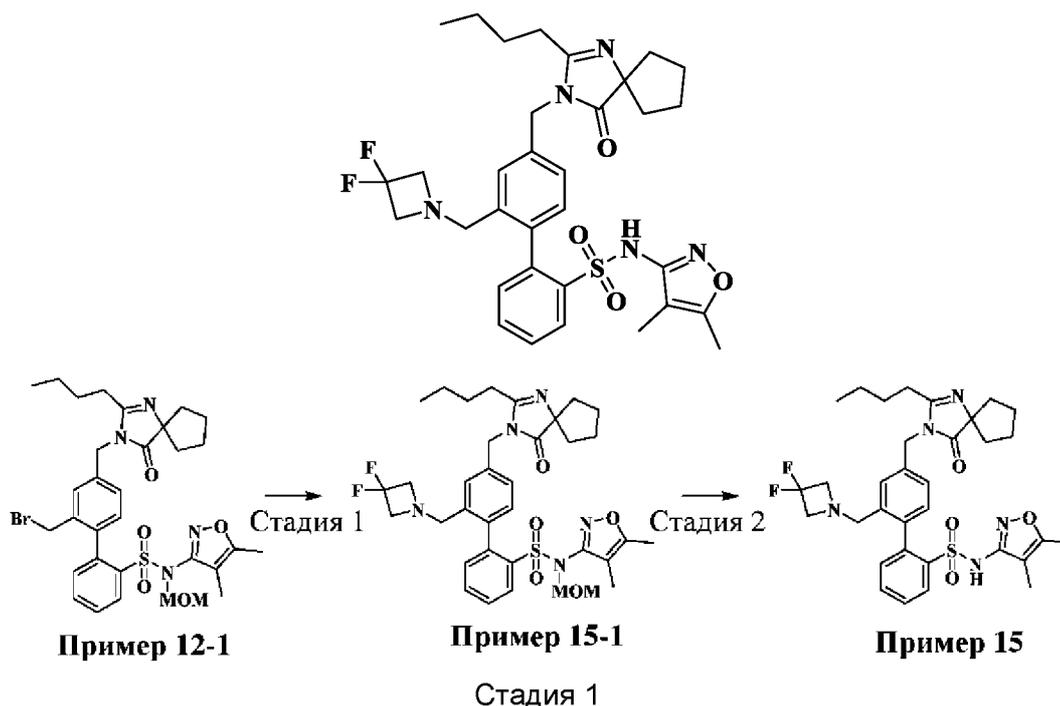
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

10 Способ синтеза примера **14** аналогичен способу синтеза примера **12**, пример **14-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **14** (28 мг, 48,8%).

MS m/z (ESI): 619,3 [M+1]⁺.

Пример 15

15 4'-(((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



20 Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

25 Пример **12-1** (100 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (63 мг, 0,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли гидрохлорид 3,3-дифторотриметиленимина (39 мг, 0,3 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный солевой раствор (10 мл) добавляли в

реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **15-1** (66 мг, 77,5%).

MS m/z (ESI): 684,3 [M+1]⁺.

5 Стадия 2

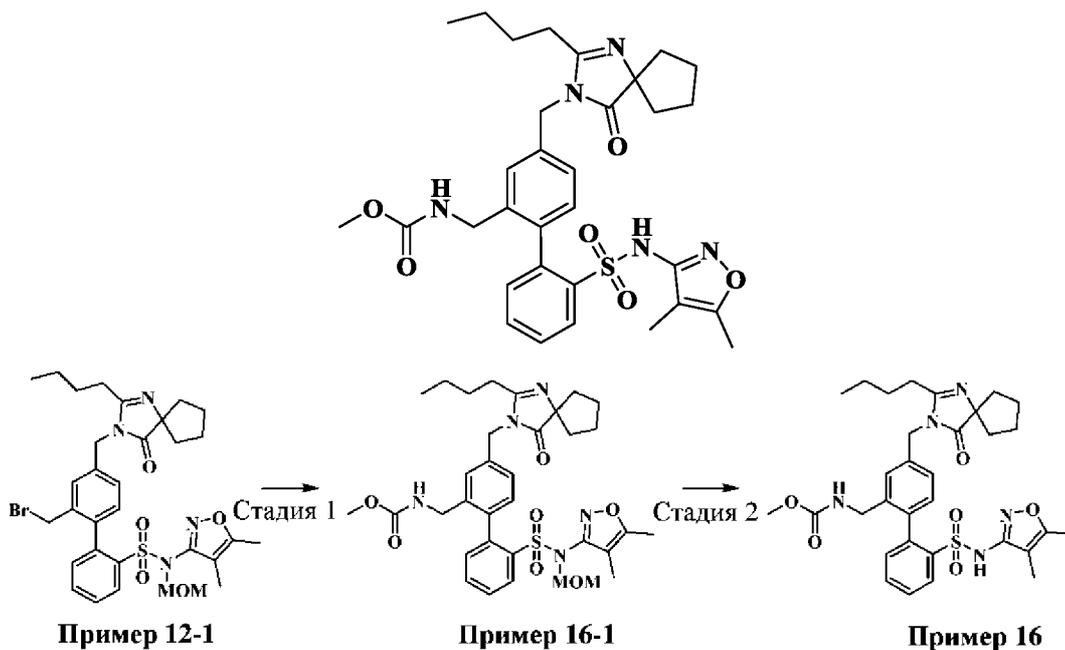
Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

10 Способ синтеза примера **15** аналогичен способу синтеза примера **12**, пример **15-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **15** (33 мг, 62,8%).

MS m/z (ESI): 640,3 [M+1]⁺.

Пример 16

15 Метил-((4-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)карбамат



Стадия 1

20 Получение метил-((4-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)карбамата

25 Пример **12-1** (100 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (63 мг, 0,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем метилкарбамат (22 мг, 0,3 ммоль) добавляли в реакционную жидкость и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный солевой раствор (10 мл) добавляли в реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали,

концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **16-1** (58 мг, 56,5%).

MS m/z (ESI): 666,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

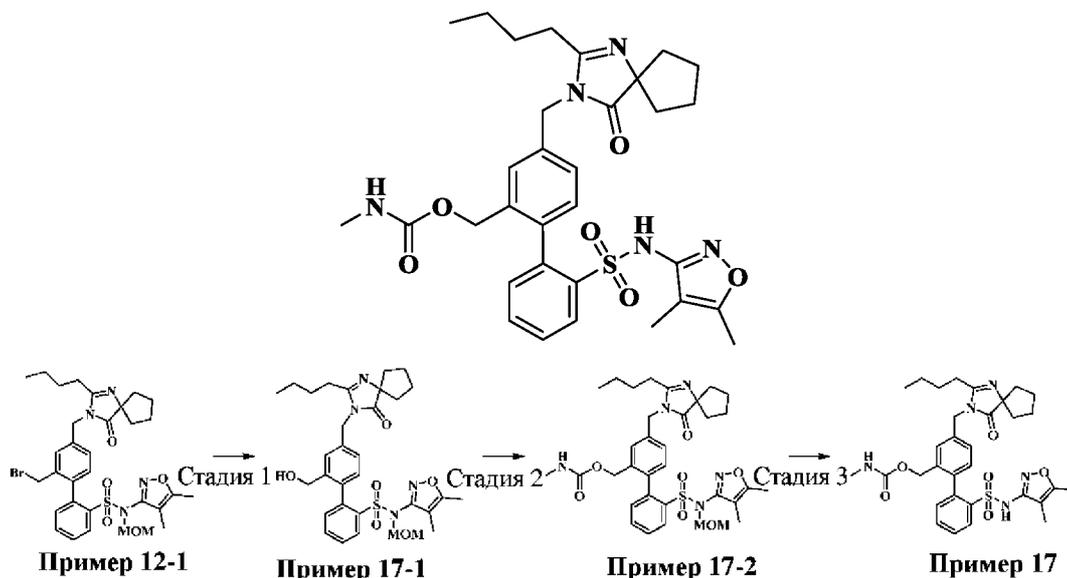
5 Получение метил-((4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)карбамата

Способ синтеза примера **16** аналогичен способу синтеза примера **12**, пример **16-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **16** (26 мг, 55,8%).

10 MS m/z (ESI): 622,3 [M+1]⁺.

Пример 17

4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метилкарбамат



15

Пример 12-1

Пример 17-1

Пример 17-2

Пример 17

Стадия 1

Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(гидроксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

20 Пример **12-1** (100 мг, 0,15 ммоль) растворяли в смешанном растворе, содержащем 5 мл этанола и 5 мл воды, и затем в реакционную жидкость добавляли гидроксид натрия (18 мг, 0,45 ммоль). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) в реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **17-1** (70 мг, 78,4%).

25

MS m/z (ESI): 609,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение (4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метилкарбамата

Пример 17-1 (100 мг, 0,16 ммоль) растворяли в 5 мл диметилдисульфида и затем в реакционную жидкость добавляли метилизоцианат (28 мг, 0,48 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 55°C в течение 2 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл ×). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 17-2 (110 мг, 62,8%).

MS m/z (ESI): 666,3 [M+1]⁺.

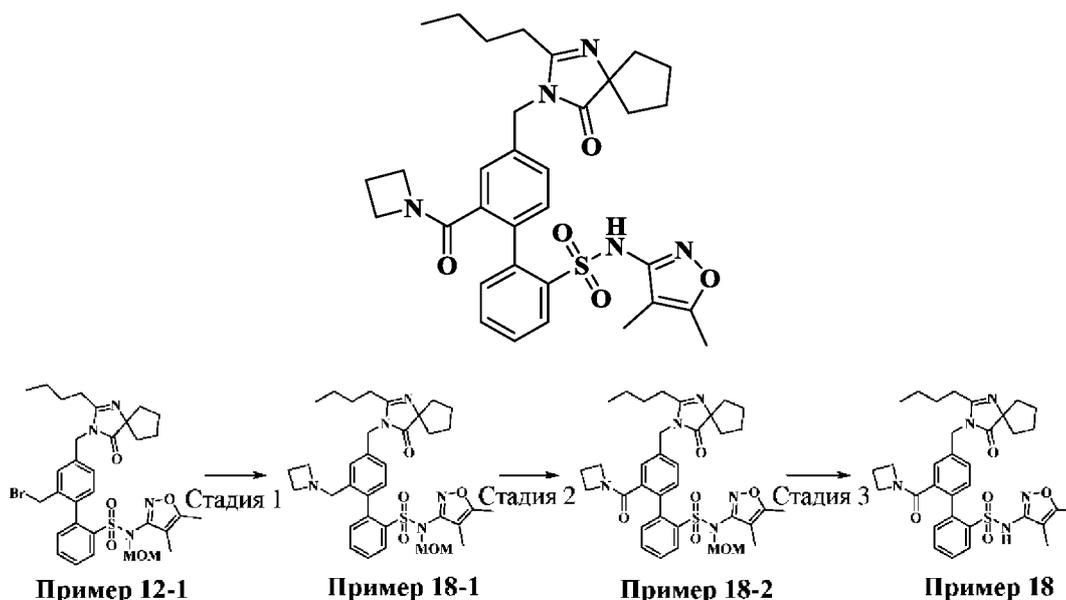
Стадия 3

Получение (4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метилкарбамата

Способ синтеза примера 17 аналогичен способу синтеза примера 12, пример 17-2 применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера 17 (42 мг, 68,9%).

MS m/z (ESI): 622,3 [M+1]⁺.

Пример 18
2'-(Азетидин-1-карбонил)-4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



25

Стадия 1

Получение 2'-(азетидин-1-карбонил)-4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

5 Пример **12-1** (100 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (63 мг, 0,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем циклобутиламин (15 мг, 0,2 ммоль) добавляли в реакционную жидкость, реакционную жидкость перемешивали и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный солевой раствор (10 мл) добавляли в реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки
10 (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **18-1** (65 мг, 72,6%).

MS m/z (ESI): 648,3[M+1]⁺.

Стадия 2

15 Получение 2'-(азетидин-1-карбонил)-4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **18-1** (65 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), в реакционную жидкость соответственно добавляли бромид цетилтриметиламмония (51 мг, 0,14 ммоль) и КМnO₄ (22 мг, 0,14 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости в течение 2 ч, нагревая при кипении с обратным холодильником при перемешивании.
20 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (5 мл) при интенсивном перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат)
25 с получением примера **18-2** (45 мг, 73,4%).

MS m/z (ESI): 662,3[M+1]⁺.

Стадия 3

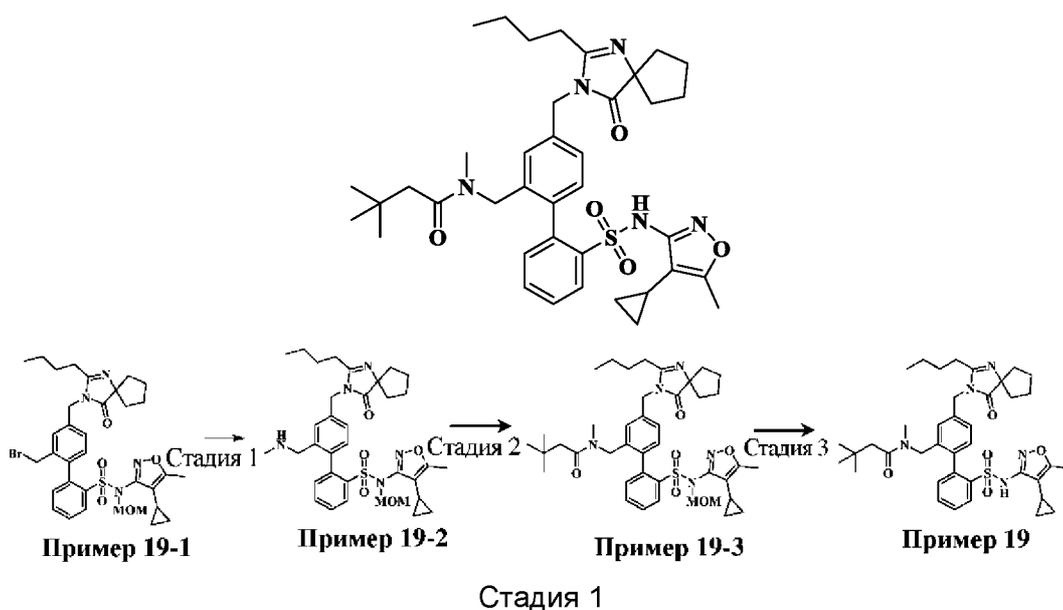
Получение 2'-(азетидин-1-карбонил)-4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

30 Способ синтеза примера **18** аналогичен способу синтеза примера **12**, пример **18-2** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **18** (22 мг, 48,5%).

MS m/z (ESI): 618,3[M+1]⁺.

Пример 19

35 N-(((4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил-2-ил)метил)-N,3,3-триметилбутирамид



Получение 4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-циклопропил-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-2'-((метиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример 19-1 (104 мг, 0,15 ммоль) (см. пример 12-1 в отношении способа синтеза) и карбонат калия (63 мг, 0,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли гидрохлорид метиламина (30 мг, 0,45 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре при перемешивании в течение 2 ч. Насыщенный солевой раствор (10 мл) добавляли в реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 19-2 (65 мг, 67,0%).

MS m/z (ESI): 648,3[M+1]⁺.

Стадия 2

Получение N-(((4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-циклопропил-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил-2-ил)метил)-N,3,3-триметилбутирамида

Пример 19-2 (65 мг, 0,10 ммоль), 3,3-диметилмасляную кислоту (23 мг, 0,20 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (114 мг, 0,30 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), в реакционную жидкость добавляли триэтиламин (38 мг, 0,30 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный солевой раствор (10 мл) добавляли в реакционную жидкость и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 19-3 (55 мг, 73,7%).

MS m/z (ESI): 746,4 [M+1]⁺.

Стадия 3

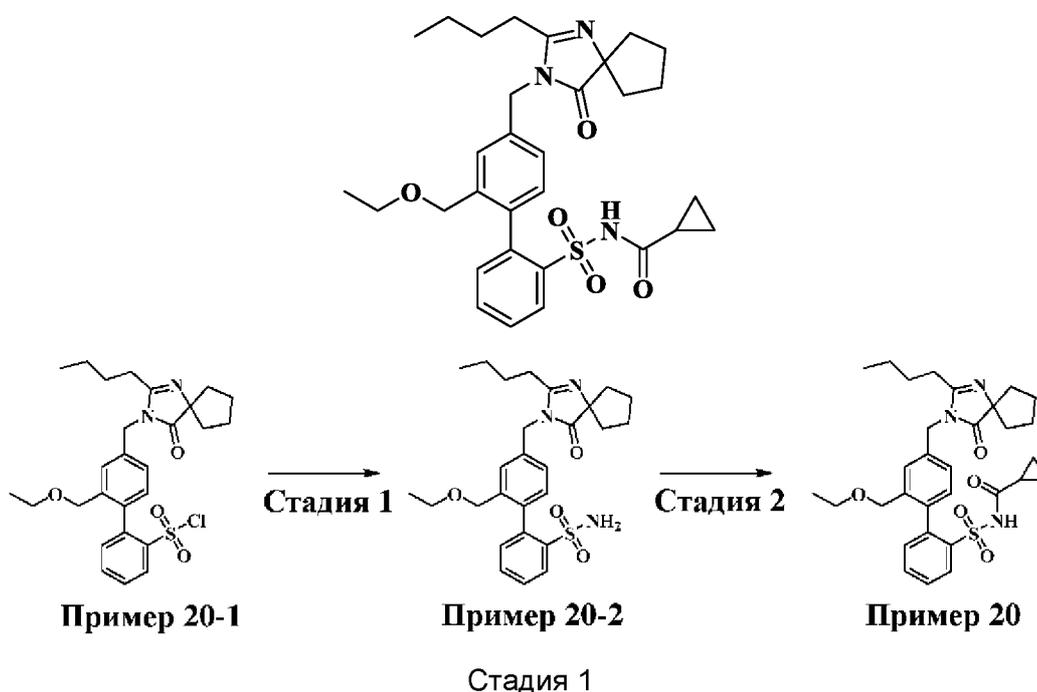
Получение N-((4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-циклопропил-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-N,3,3-триметилбутирамида

- 5 Способ синтеза примера 19 аналогичен способу синтеза примера 12, пример 19-2 применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера 19 (36 мг, 58,5%).

MS m/z (ESI): 702,4[M+1]⁺.

Пример 20

- 10 N-((4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)циклопропанкарбоксамид



- 15 Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

- 20 Газообразный аммиак барботировали в раствор примера 20-1 (2,35 г, 5 ммоль) (см. патентный документ WO 2010135350A2 в отношении способа получения) в ТГФ (30 мл) до насыщения. Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (система дихлорметан/метанол) с получением примера 20-2 (2,05 г, 91%).

MS m/z (ESI): 498,2 [M+1]⁺.

Стадия 2

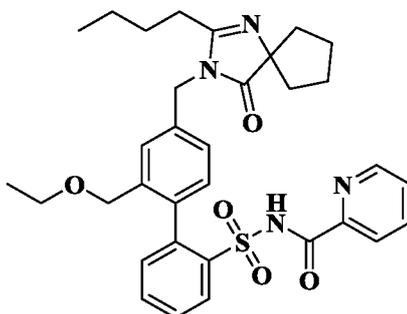
- 25 Получение N-((4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)циклопропанкарбоксамид

Циклопропилформилхлорид (88,2 мг, 0,84 ммоль) и 1,8-диазабicyклоундец-7-ен (756 мг, 3,01 ммоль) добавляли в раствор примера **20-2** (100 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре 25°C и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением 5 мл воды, экстрагировали ДХМ (10 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением примера **20** (56 мг, 49,1%).

MS m/z (ESI): 566,3 [M+1]⁺.

Пример 21

N-((4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)пиколинамид

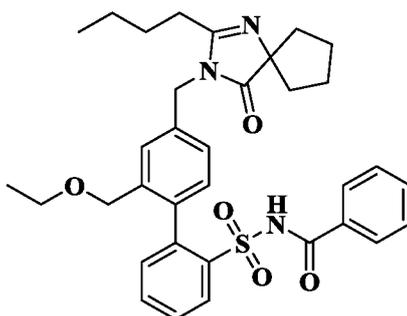


Способ синтеза примера **21** аналогичен способу синтеза примера **20**, пиридилформилхлорид применяли вместо циклопропилформилхлорида с получением примера **21** (65 мг, 60,4%).

MS m/z (ESI): 603,3 [M+1]⁺.

Пример 22

N-((4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)бензамид



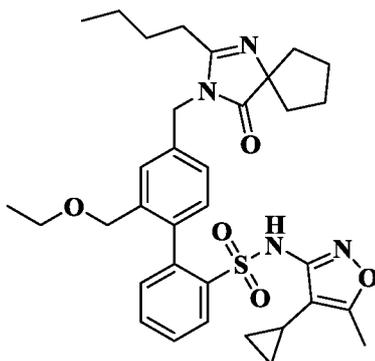
Способ синтеза примера **22** аналогичен способу синтеза примера **20**, бензоилхлорид применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением примера **22** (57 мг, 43,2%).

MS m/z (ESI): 602,3 [M+1]⁺.

Пример 23

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид

67

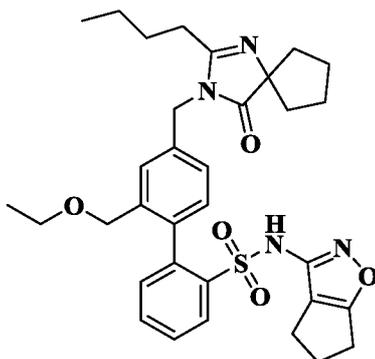


Способ синтеза примера **23** аналогичен способу синтеза примера **20-2**, 4-циклопропил-5-метилизоксазол-3-амин применяли вместо газообразного аммиака с получением примера **23** (45 мг, 39,5%).

5 MS m/z (ESI): 619,3 [M+1]⁺.

Пример 24

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(5,6-дигидро-4Н-циклопента[d]изоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид

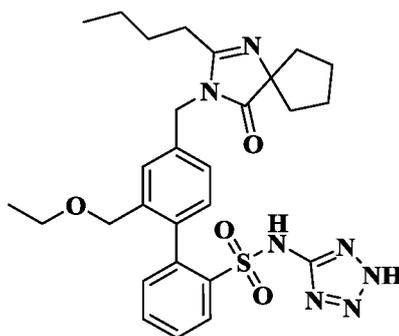


10 Способ синтеза примера **24** аналогичен способу синтеза примера **20-2**, 5,6-дигидро-4Н-циклопентил[d]изоксазол-3-амин применяли вместо газообразного аммиака с получением примера **24** (36 мг, 40,1%).

MS m/z (ESI): 605,3 [M+1]⁺.

Пример 25

15 4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(2Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

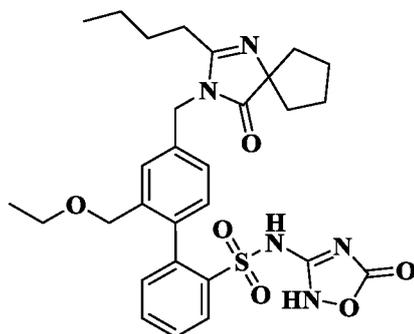


Пример 20-1 (100 мг, 0,19 ммоль) добавляли по каплям в раствор 1Н-тетразол-5-амина (16,5 мг, 0,19 ммоль) и NaOH (15,5 мг, 0,38 ммоль) в воде (2 мл) при температуре 70°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь подкисляли концентрированной соляной кислотой при охлаждении на ледяной бане, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением примера 25 (26 мг, 23,8%).

MS m/z (ESI): 566,7 [M+1]⁺.

Пример 26

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид

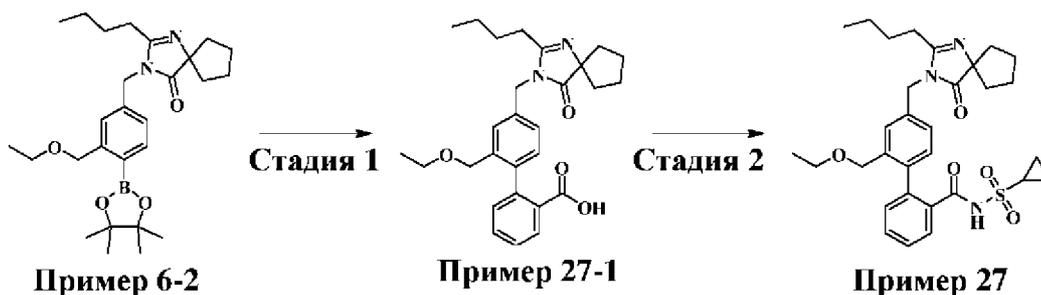
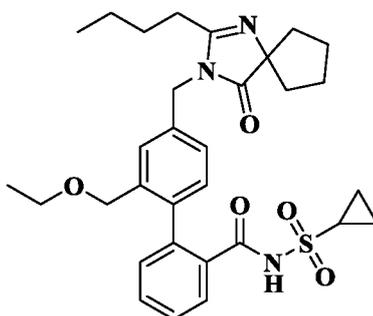


Способ синтеза примера 26 аналогичен способу синтеза примера 25, 3-амино-1,2,4-оксадиазол-5(2Н)-он применяли вместо 1Н-тетразол-5-амина с получением примера 26 (36 мг, 33,1%).

MS m/z (ESI): 582,2 [M+1]⁺.

Пример 27

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(циклопропилсульфонил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид



Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты

Пример 6-2 (2,35 г, 5 ммоль), 2-бромбензойную кислоту (0,99 г, 5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂*ДХМ (200 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (3,26 г, 10 ммоль), 1,4-диоксан (25 мл) и Н₂О (5 мл) помещали в круглодонную колбу. Смесь перемешивали при температуре 80°С в течение 12 ч в защитной атмосфере N₂. Реакционную жидкость гасили добавлением 20 мл разбавленной соляной кислоты (1 М), экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 27-1 (1,69 г, 73,3%).

MS m/z (ESI): 463,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

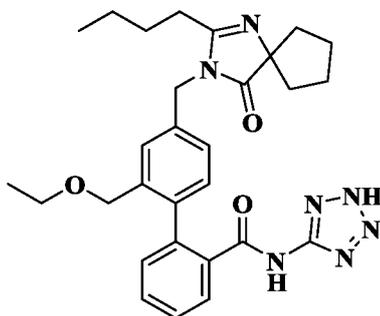
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(циклопропилсульфонил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида

Циклический циклопропилметансульфонамид (36 мг, 0,3 ммоль) добавляли в раствор примера 27-1 (100 мг, 0,22 ммоль), EDCI (58 мг, 0,3 ммоль) и DMAP (37 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре 25°С, смесь перемешивали в течение ночи при температуре 25°С в течение 12 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением 5 мл воды, экстрагировали ДХМ (10 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, примера 27 (48 мг, 39,2%).

MS m/z (ESI): 566,3 [M+1]⁺.

Пример 28

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(2H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида

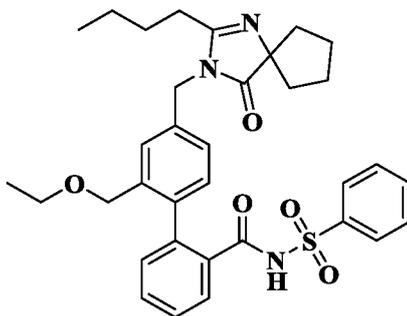


Способ синтеза примера 28 аналогичен способу синтеза примера 27, 2H-тетразол-5-амин применяли вместо циклопропансульфонамида с получением примера 28 (62 мг, 58,2%).

MS m/z (ESI): 530,3 [M+1]⁺.

Пример 29

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-
(бензолсульфонил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид

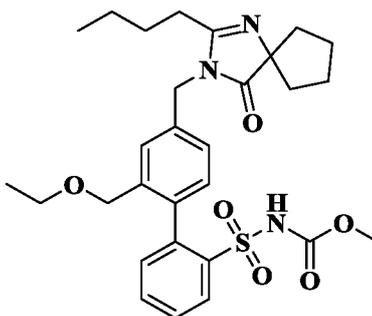


Способ синтеза примера **29** аналогичен способу синтеза примера **27**, бензсульфамид
 5 применяли вместо циклопропансульфонамида с получением примера **29** (62 мг, 58,2%).

MS m/z (ESI): 602,3 [M+1]⁺.

Пример 30

Метил-((4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-
бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

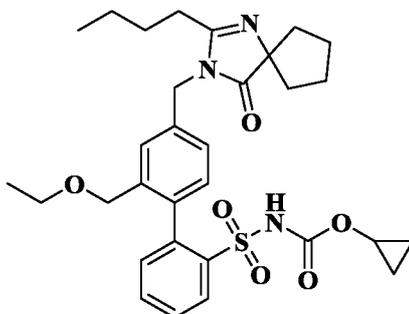


Способ синтеза примера **30** аналогичен способу синтеза примера **20**,
 10 метилхлорформиат применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением примера **30**
 (66 мг, 52,2%).

MS m/z (ESI): 556,2 [M+1]⁺.

15 **Пример 31**

Циклопропил-((4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-
(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат

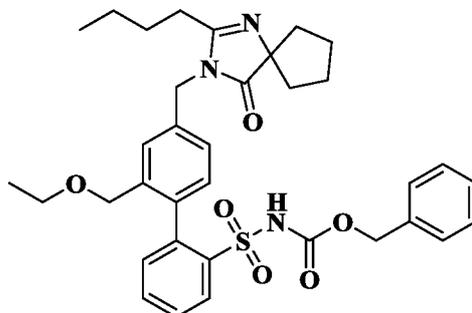


Способ синтеза примера **31** аналогичен способу синтеза примера **20**,
 20 циклопропилхлорформиат применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением
 примера **31** (45 мг, 41,3%).

MS m/z (ESI): 582,3[M+1]⁺.

Пример 32

Бензил-((4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



5

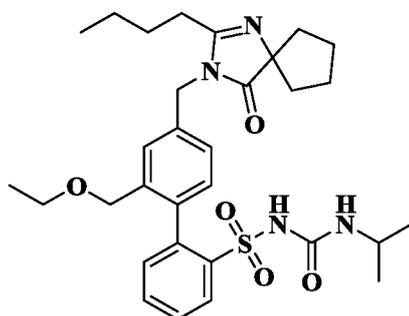
Способ синтеза примера 32 аналогичен способу синтеза примера 20, бензилхлорформиат применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением примера 32 (65 мг, 60,5%).

MS m/z (ESI): 632,3 [M+1]⁺.

10

Пример 33

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(изопропилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид



15

Пиридин (32 мкл, 0,39 ммоль) и пример 20-1 (0,1 г, 0,19 ммоль) смешивали и перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли в раствор цианата натрия (18,9 мг, 0,29 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, добавляли изопропиламин (17,2 мг, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Реакционную жидкость подкисляли разбавленной соляной кислотой (pH 5 - 6) при охлаждении на ледяной бане, водный слой экстрагировали 3 раза этилацетатом, органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ с получением примера 33 (59 мг, 52%).

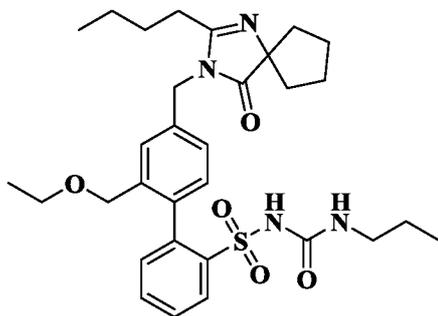
20

MS m/z (ESI): 583,8 [M+1]⁺.

25

Пример 34

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-
(пропилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид

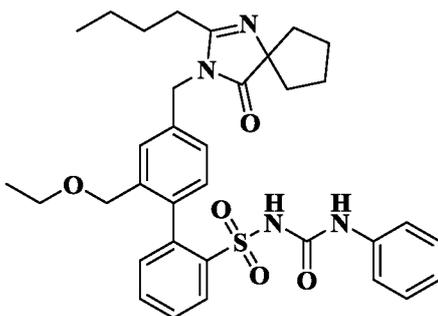


Способ синтеза примера **34** аналогичен способу синтеза примера **33**, н-пропиламин
 5 применяли вместо изопропиламина с получением примера **34** (68 мг, 63,1%).

MS m/z (ESI): 583,3 [M+1]⁺.

Пример 35

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-
(фенилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид

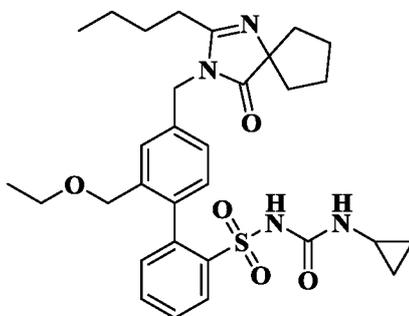


Способ синтеза примера **35** аналогичен способу синтеза примера **33**, фениламин
 10 применяли вместо изопропиламина с получением примера **35** (58 мг, 45,2%).

MS m/z (ESI): 617,3 [M+1]⁺.

Пример 36

15 4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-
(циклопропилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид

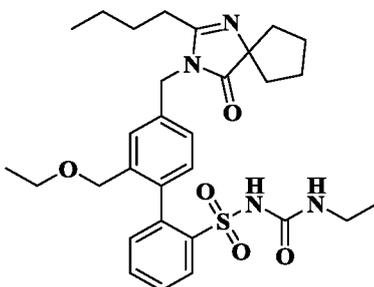


Способ синтеза примера **36** аналогичен способу синтеза примера **33**,
 20 циклопропиламин применяли вместо циклоизопропиламина с получением примера **36**
 (53 мг, 48,3%).

MS m/z (ESI): 581,3 [M+1]⁺.

Пример 37

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(этилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфаниламид



5 Способ синтеза примера 37 аналогичен способу синтеза примера 33, этилизоцианат применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением примера 37 (64 мг, 60,5%).

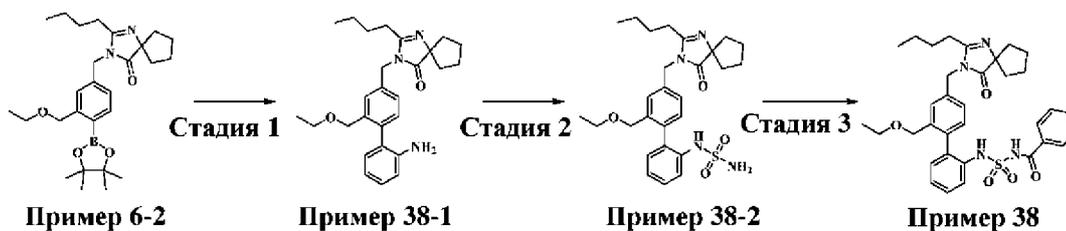
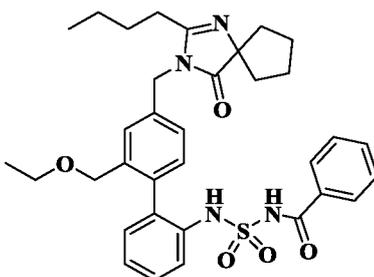
MS m/z (ESI): 569,3 [M+1]⁺.

Пример 38

N-(N-(4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-

10

бифенил]-2-ил)сульфаниламидо)бензамид



Стадия 1

15 Получение 3-((2'-амино-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Пример 6-2 (2,35 г, 5 ммоль), 2-броманилин (0,86 г, 5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂*ДХМ (200 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (3,26 г, 10 ммоль), 1,4-диоксан (25 мл) и H₂O (5 мл) помещали в круглодонную колбу. Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 12 ч в защитной атмосфере N₂. Реакционную жидкость гасили добавлением 30 мл воды, экстрагировали 3 раза по 30 мл этилацетатом, органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением примера 38-1(1,61 г, 75,2%).

20

MS m/z (ESI): 434,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 3-((2'-сульфонилуреидо-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

5 трет-Бутанол (0,85 г, 11,48 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляли к перемешиваемому раствору хлорсульфонилизотиоцианата (1,62 г, 11,48 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при температуре 0°C. Через 30 мин полученный раствор (1,75 мл, 0,91 ммоль) медленно добавляли в раствор примера **38-1** (0,36 г, 0,83 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) при температуре 0°C. Реакционную жидкость нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь
10 разбавляли дихлорметаном (30 мл). Смесь последовательно промывали 0,1 н разбавленной соляной кислотой (20 мл) и водой (25 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт нагревали при кипении с обратным холодильником в дистиллированной воде (30 мл) в течение 15 - 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл),
15 органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (система этилацетат/петролейный эфир) с получением примера **38-2** (0,31 г, 72,9%).

MS m/z (ESI): 513,3 [M+1]⁺.

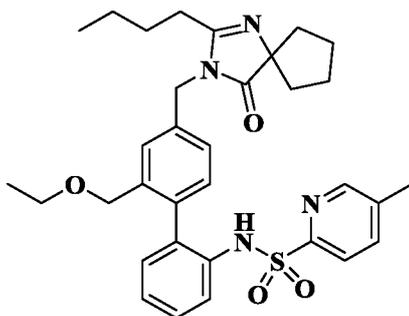
20 Стадия 3
Получение N-(N-(4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфамоилбензамида

Способ синтеза примера **38** аналогичен способу синтеза примера **20**, бензоилхлорид применяли вместо циклопропилформилхлорида с получением примера **38** (180 мг,
25 48,4%).

MS m/z (ESI): 617,3 [M+1]⁺.

Пример 39

N-(4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-5-метилпиридин-2-сульфаниламид



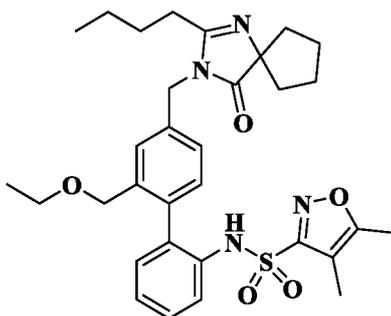
Способ синтеза примера **39** аналогичен способу синтеза примера **20**, пример **38-1** применяли в качестве исходного материала и 5-метилпиридин-2-сульфонилхлорид применяли вместо циклопропилформилхлорида с получением примера **39** (80 мг, 56,2%).

MS m/z (ESI): 589,3 [M+1]⁺.

5

Пример 40

N-(4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-4,5-диметилизоксазол-3-сульфонамид

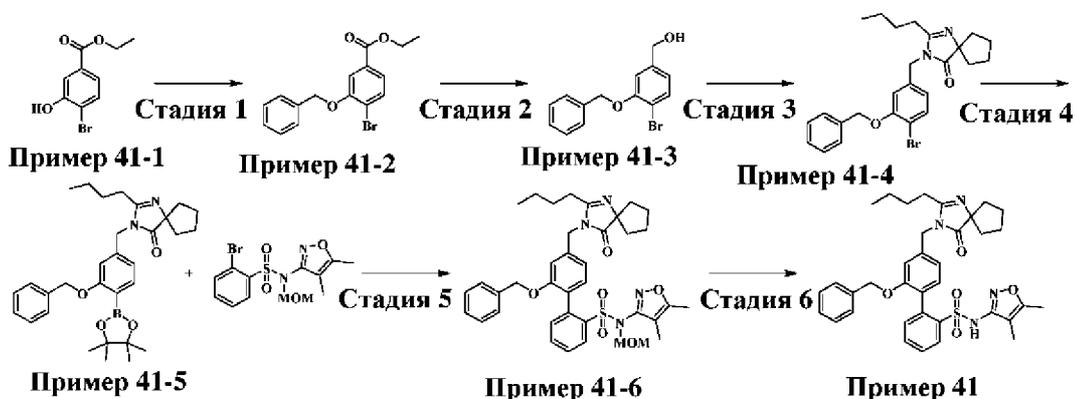
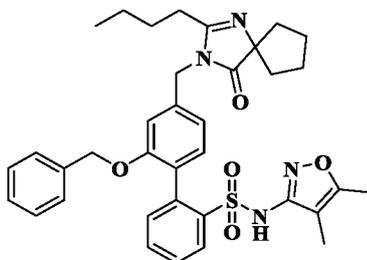


10 Способ синтеза примера **40** аналогичен способу синтеза примера **20**, пример **38-1** применяли в качестве исходного материала и 4,5-диметилизоксазол-3-сульфонилхлорид применяли вместо циклопропилформилхлорида с получением примера **40** (53 мг, 62,1%).

MS m/z (ESI): 593,3 [M+1]⁺.

Пример 41

15 2'-(Бензилокси)-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение этил-3-(бензилокси)-4-бромбензоата

Бензилбромид (3,5 г, 20,40 ммоль) и карбонат калия (5,63 г, 40,80 ммоль) медленно добавляли в раствор примера **41-1** (5 г, 20,40 ммоль) в ДМФА (50 мл) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной жидкости добавляли 100 мл этилацетата для разбавления смеси и затем смесь промывали водой (50 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера **41-2** (6,50 г, бесцветная жидкость), выход: 95,1%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,63 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 9,3, 7,5 Гц, 3H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 2

Получение (3-(бензилокси)-4-бромфенил)метанола

DIBAL-H (1 M, 50,60 мл) медленно добавляли в раствор примера **41-2** (6,5 г, 20,24 ммоль) в ДХМ (60 мл) в защитной атмосфере азота при температуре 0°C и смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением охлажденного льдом 5% раствора NaOH (60 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, примера **41-3** (6,50 г, бесцветная жидкость), который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3

Получение 3-(3-(бензилокси)-4-бромфенил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Метилсульфонилхлорид (4,53 г, 39,57 ммоль) и диизопропилэтиламин (7,67 г, 59,35 ммоль, 10,34 мл) добавляли в раствор примера **41-3** (5,8 г, 19,78 ммоль) в ДХМ (30 мл) в защитной атмосфере азота при температуре 0°C, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли 10 мл ледяной воды для гашения реакции. Нижний раствор, представляющий собой органическую фазу, собирали и добавляли в смесь трибутилметилхлорида аммония (0,4 мл, чистота 75%), гидрохлорида 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она (4,57 г, 19,78 ммоль), водного раствора гидроксида натрия (10 M, 13,16 мл) и ДХМ (30 мл) и обеспечивали протекание реакции в полученной смеси в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную жидкость гасили добавлением воды (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера **41-4** (8,60 г, светло-желтое масло), выход: 92,6%.

MS m/z (ESI): 469,0 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,3, 6,5 Гц, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,26 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 6H), 1,82 (d, J = 9,7 Гц, 2H), 1,58 – 1,51 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 4

Получение 3-(3-(бензилокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Пример **41-4** (1 г, 2,13 ммоль), Pd(dppf)Cl₂*ДХМ (174 мг, 213,03 мкмоль), ацетат калия (626 мг, 6,39 ммоль), пинаколборонат (650 мг, 2,56 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) добавляли в реактор. Смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После охлаждения реакционной жидкости добавляли 10 мл воды для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, примера **41-5** (600 мг, масло красновато-коричневого цвета), который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5

Получение 2'-(бензилокси)-4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **41-5** (0,6 г, 1,16 ммоль), 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)бензсульфамид (436 мг, 1,16 ммоль), Pd(dppf)Cl₂*ДХМ (94,80 мг, 116,17 мкмоль), карбонат калия (320,63 мг, 2,32 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли в реактор. Смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После охлаждения реакционной жидкости добавляли 8 мл воды для гашения реакции, экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера **41-6** (650 мг, твердое вещество светло-коричневого цвета), выход: 81,7%.

MS m/z (ESI): 685,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 4H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,77 – 6,73 (m, 2H), 5,01 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,58 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (d, J = 10,5 Гц, 6H), 1,89 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,58 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 1,36 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 0,90 (s, 3H).

Стадия 6

Получение 2'-(бензилокси)-4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример 41-6 (50 мг, 73,01 мкмоль) и HCl/диоксан (4 М, 5,00 мл) добавляли в круглодонную колбу и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 1 ч.

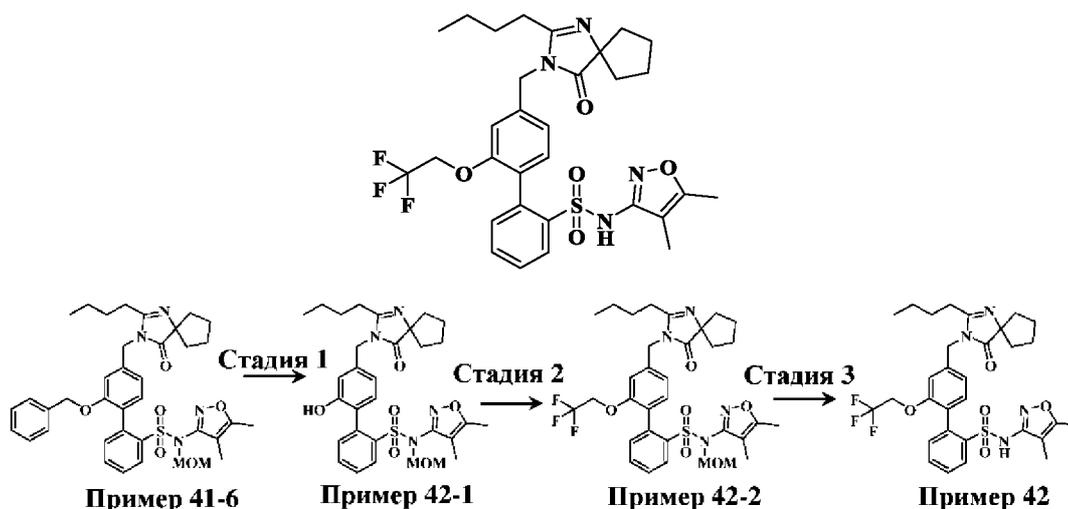
- 5 Реакционную жидкость охлаждали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, примера 41 (14 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 29,6%.

MS m/z (ESI): 641,0 [M+1]⁺.

- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 7,56 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 7,22 (q, J = 4,8, 4,4 Гц, 4H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,31 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, J = 8,6 Гц, 6H), 1,66 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,48 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,31 – 1,26 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 42

- 15 4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(2,2,2-трифторэтокси)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

- 20 Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-гидрокси-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример 41-6 (600 мг, 876,11 мкмоль), влажный палладий на угле (150 мг) и MeOH (10 мл) добавляли в круглодонную колбу. Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 24 ч в атмосфере водорода. Реакционную жидкость фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, примера 42-1 (600 мг, твердое вещество светло-желтого цвета), выход: 96,0%.

- 25

MS m/z (ESI): 595,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-2'-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Карбонат калия (13,92 мг, 100,89 мкмоль) и трифторэтилтрифлат (58,51 мг, 252,22 мкмоль) добавляли в раствор примера **42-1** (30 мг, 50,44 мкмоль) в ДМФА (1 мл) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной жидкости добавляли 5 мл воды для гашения реакции, экстрагировали этилацетатом (6 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера **42-2** (26 мг, твердое вещество светло-коричневого цвета), выход: 73,2%.

MS m/z (ESI): 677,2 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **42-2** (26 мг, 38,53 мкмоль) и HCl/диоксан (4 M, 5 мл) добавляли в круглодонную колбу и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, примера **42** (14 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 39,8%.

MS m/z (ESI): 633,1 [M+1]⁺.

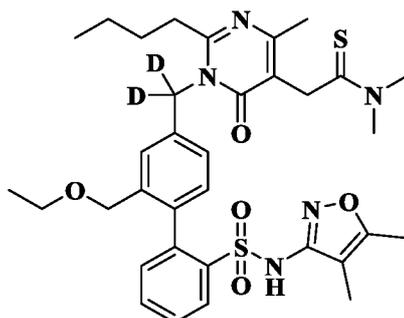
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,57 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,38 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,36 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 5H), 1,69 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,53 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 1,33 – 1,28 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,5 Гц, 3H).

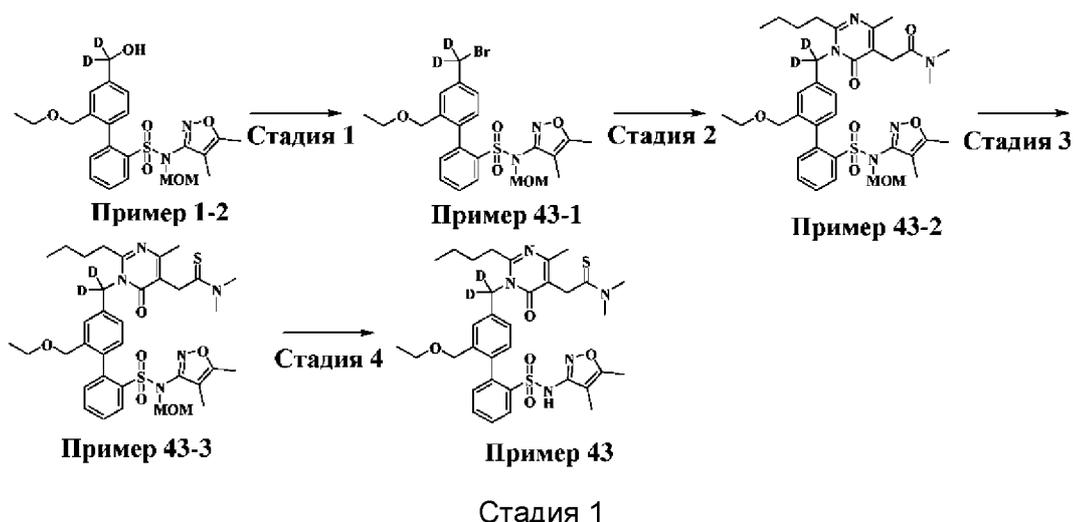
Пример 43

2-(2-Бутил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил-d₂)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-N,N-

30

диметилэтилтиоамид





Получение 4'-(бромметил-d2)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

- 5 Тетрабромметан (1,60 г, 4,86 ммоль) и трифенилфосфин (1,02 г, 3,89 ммоль) добавляли в раствор примера 1-2 (900 мг, 1,95 ммоль) в ДХМ (20 мл) в защитной атмосфере азота при температуре 0°C, смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением воды (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера 43-1 (1 г, твердое вещество белого цвета), выход: 97,8%.

MS m/z (ESI): 525,1 [M+1]⁺.

Стадия 2

- 15 Получение 2-(2-бутил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил-d2)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-N,N-диметилацетамида

- 20 Карбонат калия (94,55 мг, 685,13 мкмоль) и 2-(2-бутил-4-метил-6-оксо-1H-пиримидин-5-ил)-N,N-диметилацетамид (86,09 мг, 342,56 мкмоль) добавляли в раствор примера 43-1 (180 мг, 342,56 мкмоль) в MeCN (6 мл), смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера 43-2 (80 мг, твердое вещество светло-желтого цвета), выход: 33,6%.

MS m/z (ESI): 696,3 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 2-(2-бутил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил-d2)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-N,N-диметилэтилтиоамида

Реагент Лоусона (139,34 мг, 344,90 мкмоль) добавляли в раствор примера **43-2** (80 мг, 114,97 мкмоль) в толуоле (5 мл) и смесь перемешивали при температуре 70°C в защитной атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали и затем гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта, примера **43-3** (50 мг, твердое вещество светло-желтого цвета), выход: 61,1%.

MS m/z (ESI): 712,0 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 2-(2-бутил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил-d2)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-N,N-диметилэтилтиоамида

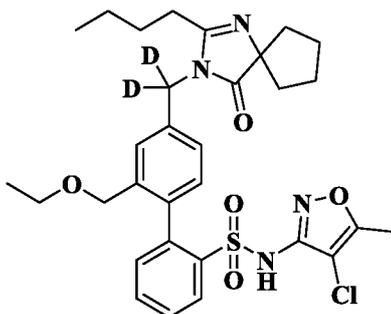
Пример **43-3** (50 мг, 70,23 мкмоль) и HCl/диоксан (4 М, 5 мл) добавляли в круглодонную колбу и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, примера **43** (9 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 18,8%.

MS m/z (ESI): 668,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,23 – 3,12 (m, 2H), 2,65 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 2,18 (d, J = 5,1 Гц, 6H), 1,64 (s, 3H), 1,58 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1,30 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 0,98 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,84 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 44

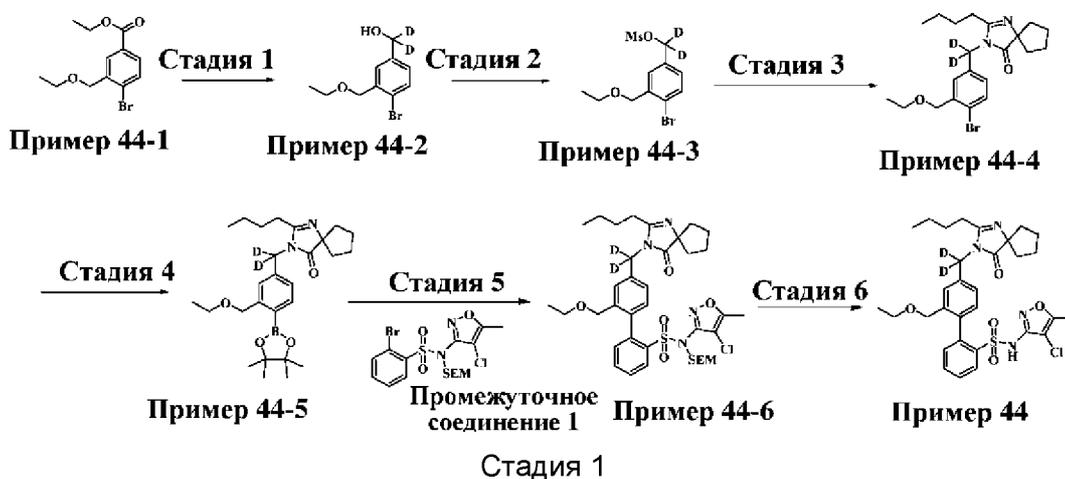
4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил-d2)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Способ I:

Способ синтеза примера **44** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-хлор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **44** (51 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 50,3%.

Способ II:



Получение (4-бром-3-(этоксиметил)фенил)-d2-метанола

Пример **44-1** (1,0 г, 3,48 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) и дейтерированный алюмогидрид лития (219,3 мг, 5,22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), реакционную жидкость охлаждали до температуры 0°C и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 2 ч. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **44-2** (850 мг, 98%).

MS m/z (ESI): 248,1 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4-бром-3-(этоксиметил)бензил-d2-метансульфоната

В раствор примера **44-2** (50 мг, 3,44 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при охлаждении на ледяной бане добавляли метилсульфонилхлорид (433,4 мг, 3,78 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,33 мг, 10,32 ммоль), реакционную жидкость нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную жидкость концентрировали с получением неочищенного продукта, примера **44-3** (1,1 г, 98%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 326,2 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение

3-(4-бром-3-(этоксиметил)фенил)метил-d2)-2-бутил-1,3-диазааспирин[4.4]нон-1-ен-4-она

Пример **44-3** (1,1 г, 3,38 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл), при охлаждении на ледяной бане добавляли карбонат калия (1,03 мг, 7,44 ммоль) и 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-он (858,4 мг, 3,72 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением примера **44-4** (1,2 мг, 86%).

MS m/z (ESI): 424,4 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 2-бутил-3-((3-(этоксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метил-d2)-1,3-дiazабиспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Соединение **44-4** (1,2 г, 2,86 ммоль) растворяли в 15 мл 1,4-диоксана и добавляли бис(пинаколато)дибор (0,87 г, 3,4 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (102,9 мг, 0,14 ммоль) и ацетат калия (0,84 г, 8,56 ммоль). Смесь нагревали до температуры 80°C в защитной атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием элюирующей системы (этилацетат/петролейный эфир, 10 - 50%) с получением примера **44-5** (1,0 г, 80,0%).

MS m/z (ESI): 471,5 [M+1]⁺.

Стадия 5

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-илметил-d2)-n-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-n-(2-триметилсилилэтокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **44-5** (0,5 г, 1,07 ммоль) растворяли в 20 мл 1,4-диоксана и воды (2 мл) и добавляли промежуточное соединение **1** (0,4 г, 1,07 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (0,039 г, 0,053 ммоль) и карбонат калия (0,3 г, 3,2 ммоль). Смесь нагревали до температуры 90°C в защитной атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием элюирующей системы (этилацетат/петролейный эфир, 10 - 50%) с получением примера **44-6** (0,45 г, твердое вещество серого цвета), выход: 66,0%.

MS m/z (ESI): 746,4[M+1]⁺.

Стадия 6

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-илметил-d2)-н-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

5 Пример **44-6** (0,45 г, 0,7 ммоль) растворяли в 10 мл 4 М HCl/диоксан. Смесь нагревали до температуры 70°C и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом
10 натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием элюирующей системы препаративной ВЭЖХ-ФА (англ. HPLC-FA, high performance liquid chromatography-frontal analysis – высокоэффективная жидкостная хроматография с фронтальным анализом) с получением примера 44 (0,2 г, 50,0%).

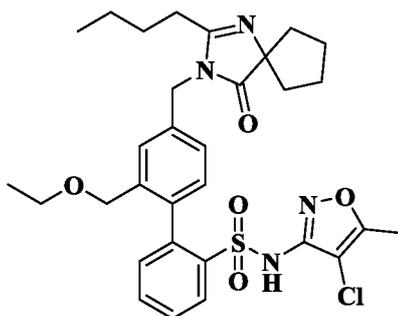
15 MS m/z (ESI): 615,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 4,08 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,21 (ddd, J = 9,4, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 2,35 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (d, J = 8,5 Гц, 6H), 1,69 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,50 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1,28 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 1,01 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

20

Пример 45

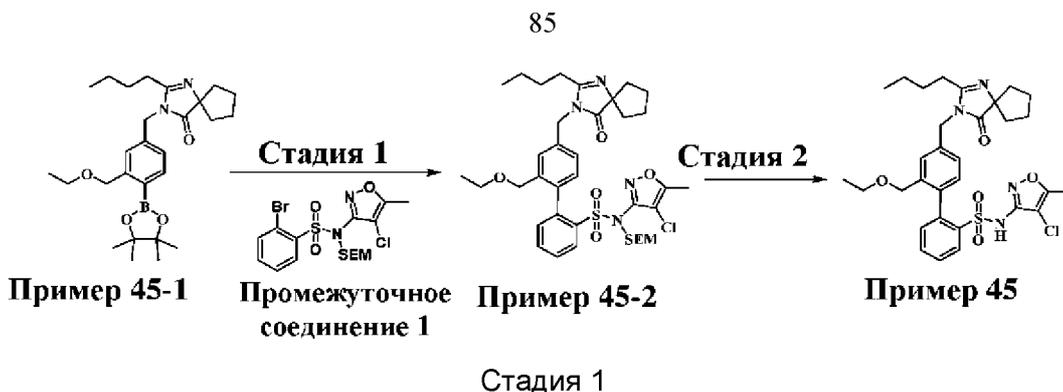
2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(этоксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



Способ I:

25 Способ синтеза примера **45** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-хлор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **45** (56,6 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 45,8%.

Способ II:



Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-илметил)-н-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-н-(2-триметилсилилэтокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример 45-1 (0,3 г, 0,64 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) растворяли в 10 мл 1,4-диоксана и воды (1 мл) и добавляли промежуточное соединение 1 (0,24 г, 0,64 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (0,023 г, 0,032 ммоль) и карбонат калия (0,18 г, 1,9 ммоль). Смесь нагревали до температуры 90°C в защитной атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием элюирующей системы (этилацетат/петролейный эфир, 10 - 50%) с получением примера 45-2 (0,27 г, твердое вещество серого цвета), выход: 66,0%.

MS m/z (ESI): 744,4[M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-илметил)-н-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример 45-2 (0,27 г, 0,7 ммоль) растворяли в 10 мл 4 М HCl/диоксан. Смесь нагревали до температуры 70°C и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием элюирующей системы препаративной ВЭЖХ–ФА с получением примера 45 (0,12 г, 54,5%).

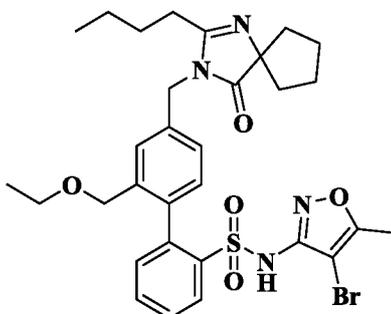
MS m/z (ESI): 612,8 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,95 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,08 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 6H), 1,72 -

1,65 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 46

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(этоксиметил)фенил]-N-(4-бром-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



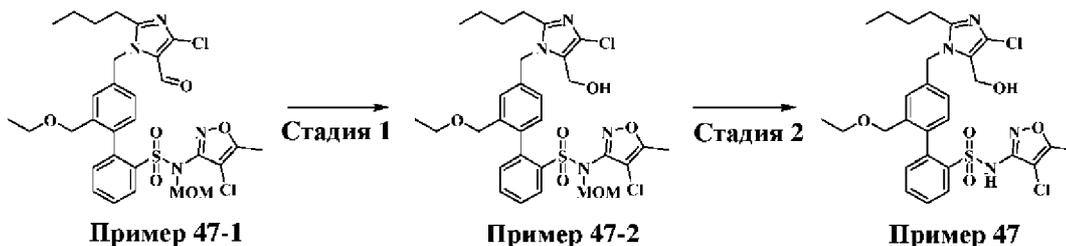
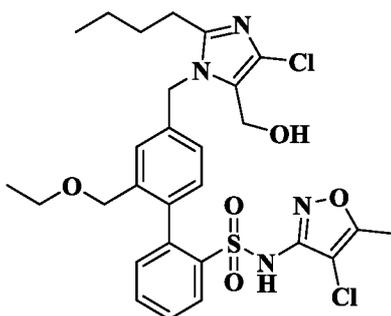
Способ синтеза примера 46 аналогичен способу синтеза примера 1, 4-бром-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 46 (40,8 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 31,1%.

MS m/z (ESI): 656,8 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,08 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,37 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 6H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 47

4'-(2-Бутил-4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Способ синтеза примера 47-1 аналогичен способу синтеза примера 43-5, 2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)бензсульфамид применяли вместо 2-

бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)бензсульфамида и 2-бутил-4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегид применяли вместо 2-(2-бутил-4-метил-6-оксо-1H-пиримидин-5-ил)-N,N-диметилацетамида с получением примера **47-1** (50 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 44,1%.

5 MS m/z (ESI): 615,2 [M+1]⁺.

Стадия 1

Получение 4'-(2-бутил-4-хлор-5-формил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

10 Боргидрид натрия (6 мг, 153,94 мкмоль) добавляли в раствор примера **47-1** (50 мг, 76,97 мкмоль) в MeOH (6 мл) и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта **47-2** (45 мг, твердое вещество светло-желтого цвета), выход: 90,3%.

15 MS m/z (ESI): 651,1 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-(2-бутил-4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

20 В круглодонную колбу добавляли соединение **47-2** (50 мг, 76,73 мкмоль) и хлористый водород в диоксане (4 M, 5 мл) и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке примера **47** (19 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 40,8%.

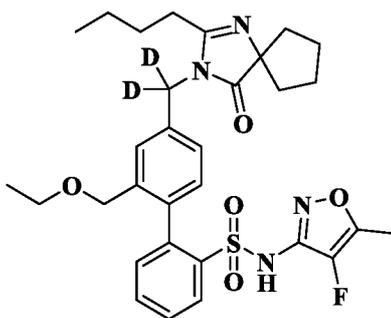
MS m/z (ESI): 607,1 [M+1]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,34 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,51 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,30 – 1,25 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

30

Пример 48

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил-d₂)-N-(4-фтор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Способ синтеза примера **48** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-фтор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **48** (11 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 40,3%.

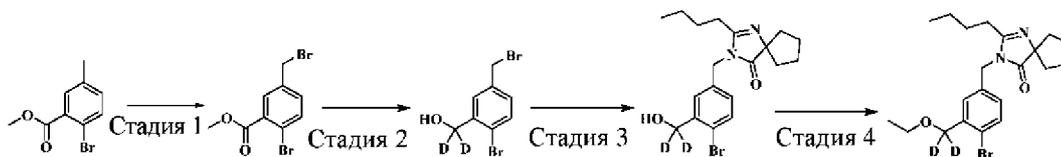
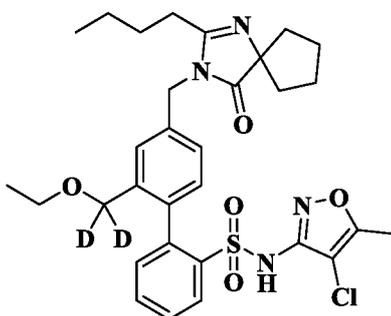
5 MS m/z (ESI): 599,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 4,08 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,21 (ddd, J = 9,4, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 2,35 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (d, J = 8,5 Гц, 6H), 1,69 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,50 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1,28 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 1,01 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

10

Пример 49

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксидейтерийметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



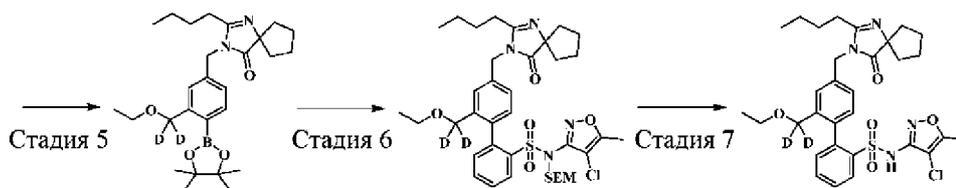
Пример 49-1

Пример 49-2

Пример 49-3

Пример 49-4

Пример 49-5



Пример 49-6

Пример 49-7

Пример 49

15

Стадия 1

Получение метил-2-бром-5-(бромметил)бензоата

Растворяли N-бромсукцинимид (854,68 мг, 4,80 ммоль) и пример **49-1** (1,0 г, 4,37 ммоль) в четыреххлористом углероде (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли бензоилоксид (105,74 мг, 436,55 мкмоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 80°C в течение 16 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **49-2** (1,1 г, 3,57 ммоль, 81,82% выход).

10 Стадия 2

Получение (2-бром-5-(бромметил)фенил)дейтерийметанола

15 Дейтерированный алюмогидрид лития (104,72 мг, 2,44 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), затем добавляли пример **49-2** (500 мг, 1,62 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании. В реакционную жидкость последовательно добавляли воду (0,1 мл), 15% раствор гидроксида натрия (0,1 мл) и воду (0,3 мл), смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл x 3), фильтрат высушивали и концентрировали с получением целевой молекулы, примера **49-3** (310 мг, 1,10 ммоль, выход 67,72%).

20 Стадия 3

Получение 3-(4-бром-3-(гидроксиметил-2)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

25 Растворяли 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (62,01 мг, 319,18 мкмоль) и пример **49-3** в ацетонитриле (2 мл), затем добавляли карбонат калия (29,36 мг, 212,79 мкмоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 80°C в течение 3 ч при перемешивании. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **49-4** (18 мг, 45,53 ммоль, выход 21,40%).

MS m/z (ESI): 395,2[M+1]⁺.

Стадия 4

35 Получение 3-(4-бром-3-(этоксиметил-d₂)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Пример **49-4** (500 мг, 1,26 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), добавляли гидрид натрия (151,76 мг, 3,79 ммоль, чистота 60%) и обеспечивали протекание реакции в

реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 0,5 ч при перемешивании, затем добавляли йодистый этил (986,30 мг, 6,32 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 1,5 ч при перемешивании. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **49-5** (210 мг, 496,01 ммоль, выход 39,22%).

10 MS m/z (ESI): 423,2[M+1]⁺.

Стадия 5

Получение 2-бутил-3-(3-(этоксиметил-d2)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

15 Пример **49-5** (100 мг, 236,19 мкмоль), бис(пинаколато)дибор (71,97 мг, 283,43 мкмоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (19,27 мг, 23,62 мкмоль) и ацетат калия (45,35 мг, 472,39 мкмоль) растворяли в диоксане (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 90°C в течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь
20 экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением целевой молекулы, неочищенного примера **49-6** (105 мг, 223,19 мкмоль, выход 94,50%). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 471,2[M+1]⁺.

25 Стадия 6

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил-d2)-N-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

30 Промежуточное соединение 1 (93 мг, 235,05 мкмоль), пример **49-6** (110,58 мг, 235,05 мкмоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (21,53 мг, 23,51 мкмоль) и карбонат цезия (229,88 мг, 705,16 мкмоль) растворяли в диоксане и воде (2,5 мл, 4:1). Обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 1 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь
35 экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера 49-7 (106 мг, 160,79 ммоль, выход 68,41%).

MS m/z (ESI): 745,3[M+1]⁺.

Стадия 7

5 4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксидейтерийметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Способ синтеза примера 49 аналогичен способу синтеза примера 33, пример 49-7 применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера 40 (49?) (32 мг, 33,5%).

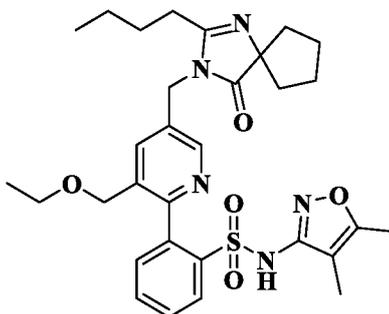
10 MS m/z (ESI): 615,2[M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,01 (dd, J = 16,0, 14,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 29,2 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,83 – 4,66 (m, 2H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,71 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,52 (dt, J = 15,2, 7,5 Гц, 2H), 1,34 – 1,25 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,88 – 0,75 (m, 3H).

15

Пример 50

2-(5-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-3-(этоксиметил)пиридин-2-ил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



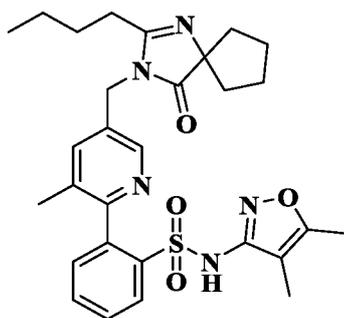
20 Способ синтеза примера 50 аналогичен способу синтеза примера 1 с получением примера 50 (51 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 50,3%.

MS m/z (ESI): 594,1 [M+1]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,16 (d, J = 26,4 Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,30 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,25 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,38 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,86 (t, J = 5,2 Гц, 6H), 1,69 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 51

2-(5-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



Способ синтеза примера **51** аналогичен способу синтеза примера **41**, метил-6-бром-5-метилникотинат применяли вместо **41b** с получением примера **51** (21 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 50,3%.

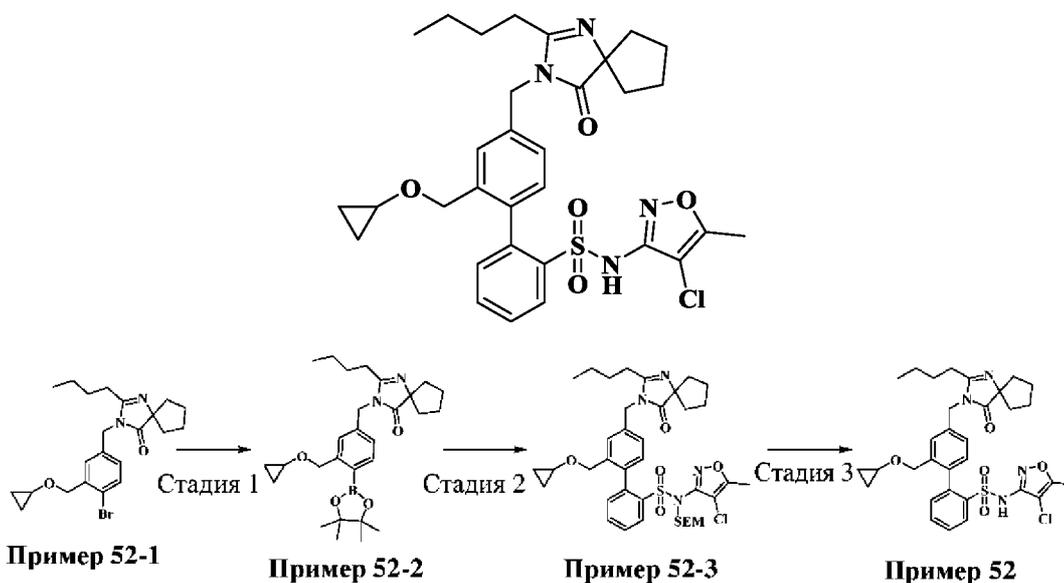
5 MS m/z (ESI): 550,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (dt, J = 15,1, 7,4 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86 (q, J = 6,6 Гц, 6H), 1,68 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,56 – 1,50 (m, 2H), 1,33 – 1,28 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

10

Пример 52

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(циклопропоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



15 Стадия 1
Получение 2-бутил-3-(3-(циклопропоксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

20 Пример **52-1** (240 мг, 553,79 мкмоль) (см. документ WO 2010135350A2 в отношении способа синтеза), бис(пинаколато)дибор (168,8 мг, 664,54 мкмоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (45,19 мг, 55,38 мкмоль) и ацетат калия (162,8 мг, 1,66 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 90°C в

течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением целевой молекулы, неочищенного примера **52-2** (240 мг, 499,54 мкмоль, выход 90,2%). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 481,2[M+1]⁺.

Стадия 2

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Промежуточное соединение 1 (240,71 мг, 499,54 мкмоль), пример **52-2** (240 мг, 499,54 мкмоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (40,76 мг, 49,95 мкмоль) и карбонат цезия (488,55 мг, 1,50 ммоль) растворяли в смеси диоксана с водой (2,5 мл, 4:1). Обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 1 ч при микроволновом облучении при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **52-3** (210 мг, 277,99 ммоль, выход 55,65%).

MS m/z (ESI): 755,2[M+1]⁺.

Стадия 3

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(циклопропоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

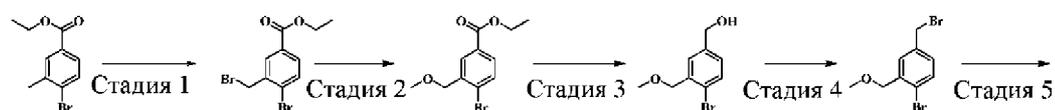
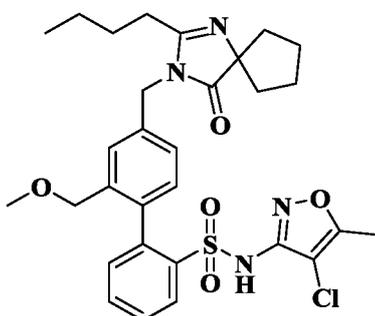
Пример **52-3** растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), затем добавляли тетрабутиламинофторид (1 М, 2 мл), обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 70°C в течение 2 ч при перемешивании, добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали (НСООН) с получением примера **52** (78 мг, 124,76 мкмоль, выход 30,40%).

MS m/z (ESI): 625,2[M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,02 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,11 (s, 2H), 6,99 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,08 (dd, J = 44,2, 12,4 Гц, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,34 (dd, J = 20,3, 12,7 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,4 Гц, 6H), 1,69 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,52 (dt, J = 15,2, 7,7 Гц, 2H), 1,29 (dq, J = 14,5, 7,3 Гц, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 0,45 – 0,11 (m, 4H).

Пример 53

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



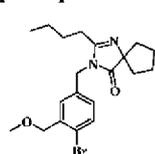
Пример 53-1

Пример 53-2

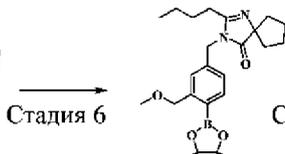
Пример 53-3

Пример 53-4

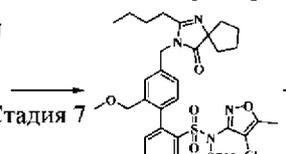
Пример 53-5



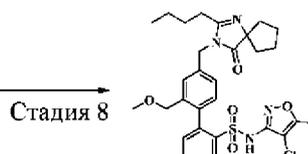
Пример 53-6



Пример 53-7



Пример 53-8



Пример 53

5

Стадия 1

Получение этил-4-бром-3-(бромметил)бензоата

N-бромсукцинимид (854,68 мг, 4,80 ммоль) и пример 53-1 (1,0 г, 4,37 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (5 мл) и добавляли перекись бензоила (105,74 мг, 436,55 мкмоль), обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 80°C в течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера 53-2 (1,1 г, 3,57 ммоль, выход 81,82%).

Стадия 2

Получение этил-4-бром-3-(метоксиметил)бензоата

Пример 53-2 (1 г, 3,11 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) и метаноле (1 мл) и добавляли метилат натрия (335,56 мг, 6,21 ммоль), обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости в течение 16 ч при температуре 50°C при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **53-3** (610 мг, 2,35 ммоль, выход 75,81%).

Стадия 3

Получение (4-бром-3-(метоксиметил)фенил)метанола

- 5 Пример **53-3** (610 мг, 2,35 ммоль) растворяли в толуоле (4,76 мл), смесь охлаждали до температуры -10°C , добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 M, 4,71 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре -10°C в течение 0,5 ч при перемешивании. Добавляли 5% водный раствор гидроксида натрия (5 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, 10 высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **53-4** (480 мг, 2,08 ммоль, выход 88,23%).

Стадия 4

Получение 1-бром-4-(бромметил)-2-(метоксиметил)бензола

- 15 Пример **53-4** (480 мг, 2,08 ммоль) и трифенилфосфин (817,21 мг, 3,12 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), затем добавляли четырёхбромистый углерод (1,02 г, 3,12 ммоль), обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 30°C в течение 3 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы 20 объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **53-5** (430 мг, 1,46 ммоль, выход 70,42%).

Стадия 5

- 25 Получение 3-(4-бром-3-(метоксиметил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

- Пример **53-5** (430 мг, 1,46 ммоль) и 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (312,57 мг, 1,61 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), затем добавляли карбонат калия (605,55 мг, 4,39 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 80°C в течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой 30 молекулы, примера **53-6** (570 мг, 1,40 ммоль, выход 95,67%).

MS m/z (ESI): 407,2[M+1]⁺.

Стадия 6

Получение 2-бутил-3-(3-(метоксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Пример **53-6** (570 мг, 1,40 ммоль), бис(пинаколато)дибор (426,41 мг, 1,68 ммоль), ацетат калия (411,40 мг, 4,20 ммоль) и комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (114,18 мг, 139,93 мкмоль) растворяли в диоксане (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением целевой молекулы, неочищенного примера **53-7** (610 мг, 1,34 мкмоль, выход 95,93%). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 455,2[M+1]⁺.

Стадия 7

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(метоксиметил)-N-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Промежуточное соединение 1 (1,23 г, 2,55 ммоль), пример **53-7** (610 мг, 1,34 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (109,54 мг, 134,24 мкмоль) и карбонат цезия (1,31 г, 4,03 ммоль) растворяли в смеси диоксана с водой (2,5 мл, 4:1). Обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 1 ч при микроволновом облучении при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **53-8** (550 мг, 754,05 ммоль, выход 56,17%).

MS m/z (ESI): 729,2[M+1]⁺.

Стадия 8

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Способ синтеза примера **53** аналогичен способу синтеза примера **33**, пример **53-8** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **53** (22 мг, 48,5%).

MS: m/z (ESI): 599,3[M+1]⁺.

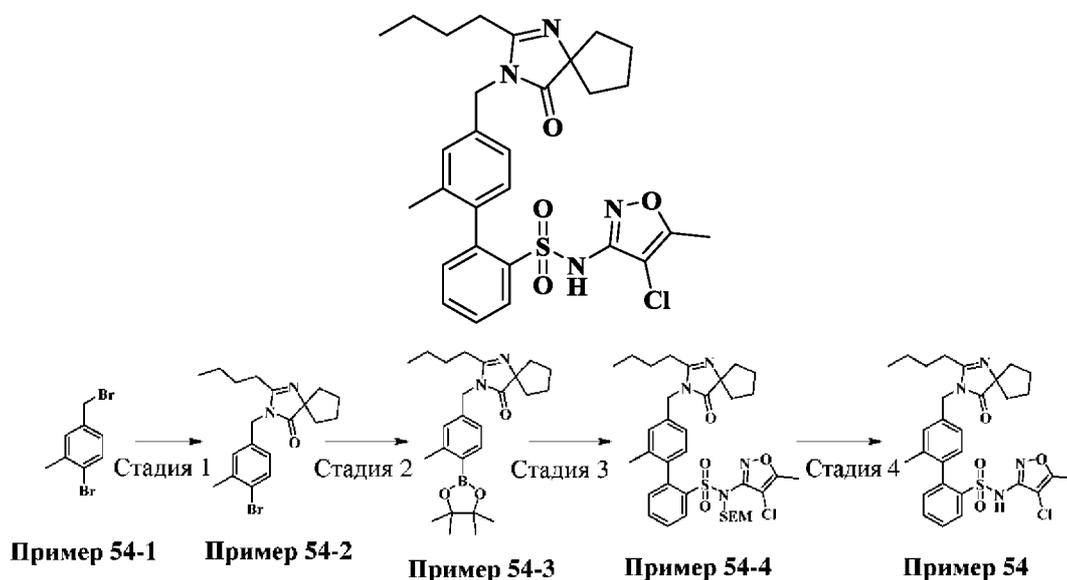
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (s, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,00 – 6,78 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,04 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 13,0 Гц, 1H),

3,06 (s, 3H), 2,37 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (d, $J = 7,3$ Гц, 6H), 1,68 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,53 (dt, $J = 15,0, 7,4$ Гц, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 54

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

5



Стадия 1

Получение 3-(4-бром-3-метилбензил)-2-бутил-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

10 Пример **54-1** (0,5 г, 1,89 ммоль) и 2-бутил-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (404,80 мг, 2,08 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), затем добавляли карбонат калия (784,22 мг, 5,68 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 80°C в течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **54-2** (0,59 г, 1,56 ммоль, выход 82,55%).

MS m/z (ESI): 377,3[M+1]⁺.

20 Стадия 2

Получение 2-бутил-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

25 Пример **54-2** (590 мг, 1,56 ммоль), бис(пинаколато)дибор (476,49 мг, 1,88 ммоль), ацетат калия (459,72 мг, 4,69 ммоль) и комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (127,60 мг, 156,37 мкмоль) растворяли в диоксане (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 16 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3),

органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением целевой молекулы, неочищенного примера **54-3** (580 мг, 1,37 мкмоль, выход 87,40%). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 425,3[M+1]⁺.

5 Стадия 3

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-метил-N-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

10 Промежуточное соединение 1 (613,14 мг, 1,27 ммоль), пример **54-3** (540 мг, 1,27 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (103,83 мг, 127,24 мкмоль) и карбонат цезия (1,24 г, 3,82 ммоль) растворяли в смеси диоксана с водой (2,5 мл, 4:1). Обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 1 ч при микроволновом облучении при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор

15 хлорида натрия (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **54-4** (550 мг, 754,05 ммоль, выход 56,17%).

20 MS m/z (ESI): 699,2[M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

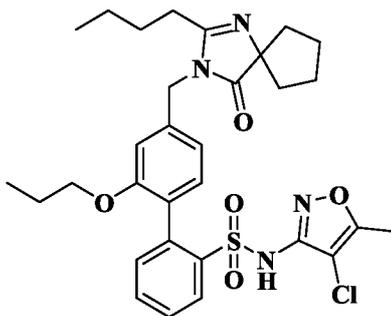
25 Способ синтеза примера **54** аналогичен способу синтеза примера **33**, пример **54-4** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **54** (27 мг, 33,5%).

MS m/z (ESI): 569,2[M+1]⁺.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,97 (dd, J = 6,0, 3,3 Гц, 1H), 7,50 – 7,19 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,37 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,09 (d, J = 15,8 Гц, 3H), 1,84 (d, J = 6,0 Гц, 9H), 1,68 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,53 (dt, J = 15,1, 7,4 Гц, 2H), 1,31 (dt, J = 7,1, 6,0 Гц, 2H), 0,84 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 55

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



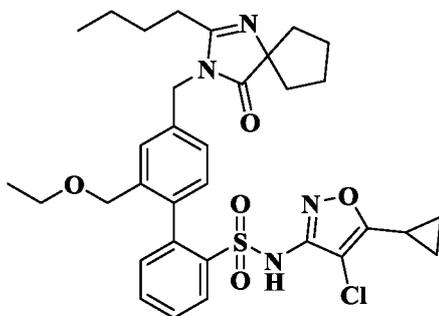
Способ синтеза примера **55** аналогичен способу синтеза примера **41**, йодистый пропил применяли вместо бензилбромида и 2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)бензсульфамид применяли вместо 2-бром-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)бензсульфамида с получением примера **55** (27 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 40,9%.

MS m/z (ESI): 613,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,70 (dt, J = 12,9, 6,8 Гц, 2H), 2,38 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,86 (q, J = 7,7, 6,8 Гц, 6H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,52 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 1,39 (tt, J = 9,6, 4,7 Гц, 2H), 1,29 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 0,68 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 56

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(этоксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-циклопропилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



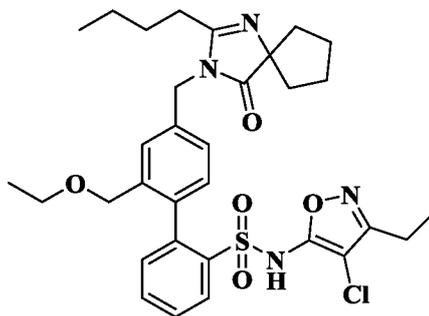
Способ синтеза примера **56** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-хлор-5-циклопропилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **56** (29,5 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 22,4%.

MS m/z (ESI): 638,8 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,05 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 7H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,85 - 0,82 (m, 5H).

Пример 57

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(этоксиметил)фенил]-N-(4-хлор-3-этилизоксазол-5-ил)бензсульфамид



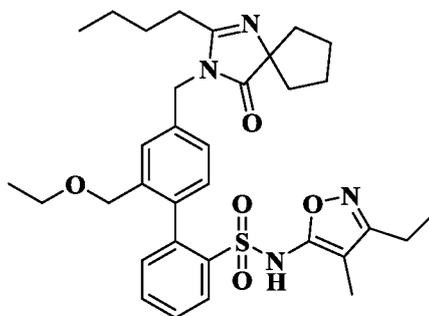
Способ синтеза примера **57** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-хлор-3-этилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **57** (3,3 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 2,5%.

MS m/z (ESI): 627,0 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,04 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,38 - 3,31 (m, 4H), 1,91 - 1,81 (m, 6H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 1,07 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 1,00 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 58

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(этоксиметил)фенил]-N-(3-этил-4-метилизоксазол-5-ил)бензсульфамид



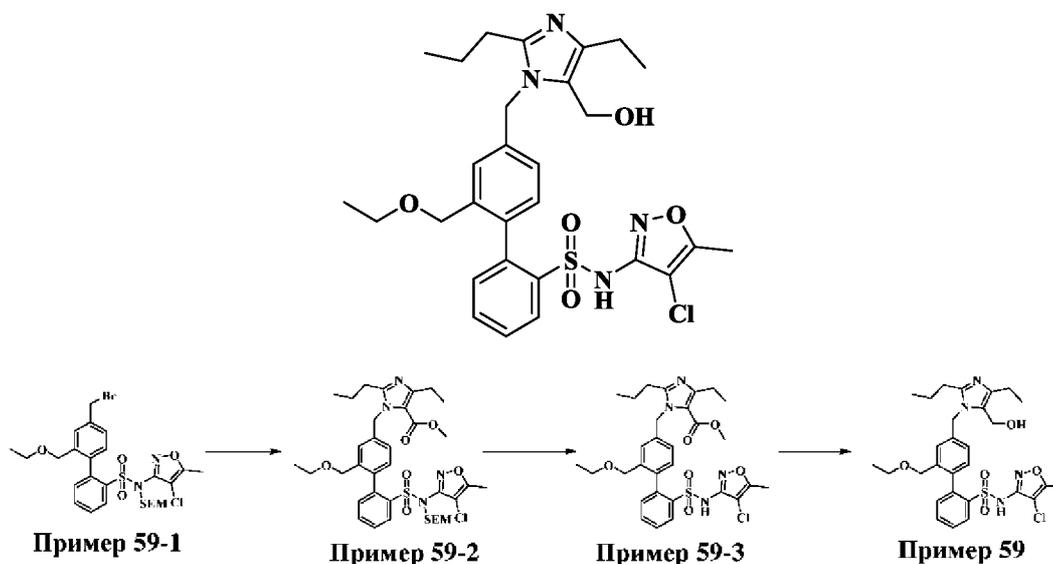
Способ синтеза примера **58** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-хлор-3-этилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **58** (14,1 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 11,1%.

MS m/z (ESI): 607,0 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,01 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,28 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 6H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 1,06 - 0,99 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 59

N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-4'-(((4-этил-5-(гидроксиметил)-2-пропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



5 Стадия 1

Получение

метил-1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1Н-имидазол-5-карбоксилата

Пример 59-1 (500 мг, 0,8 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) растворяли в MeCN (15 мл), добавляли карбонат калия (220 мг, 1,6 ммоль) и метил-4-этил-2-пропил-1Н-имидазол-5-карбоксилат (156 мг, 0,8 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 70°C в течение 3 ч при перемешивании. Реакционную жидкость концентрировали, из неочищенного продукта получали

15 соединение 59-2 (500 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 85,0%.

MS m/z (ESI): 745,2 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение

метил-1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1Н-имидазол-5-карбоксилата

20 Растворяли соединение 59-2 (500 мг, 0,67 ммоль) в смеси HCl/диоксан (10 мл), обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 70°C в течение 3 ч при перемешивании и концентрировали с получением соединения 59-3 (400 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 97,0%.

MS m/z (ESI): 615,2 [M+1]⁺.

25 Стадия 3

Получение

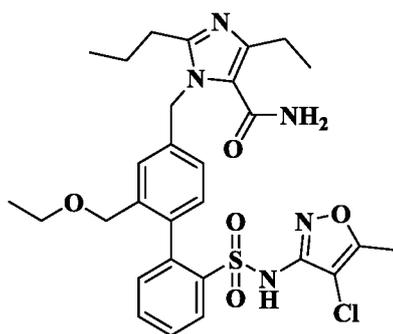
4-фтор-5-метилизоксазол-3-амин-2-бром-N-(4-фтор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамида

Соединение **59-3** (0,1 г, 0,16 ммоль) растворяли в 10 мл ТГФ и добавляли боргидрид лития (10 мг, 0,48 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при температуре 25°C в течение 4 ч при перемешивании. Реакционную жидкость экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали. Из неочищенного

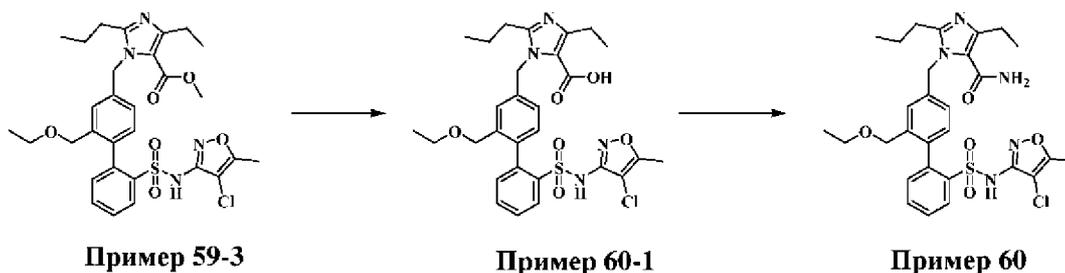
5 продукта получали соединение **59** (50 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 52,0%.
MS m/z (ESI): 587,2 [M+1]⁺.

Пример 60

1-((2'-(N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксамид



10



Стадия 1

Получение 1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты

15 Пример **59-3** (200 мг, 0,33 ммоль) и гидроксид натрия (26 мг, 0,65 ммоль) растворяли в смешанном растворе ТГФ (8 мл) и H₂O (8 мл) и смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 4 ч. Добавляли водный раствор соляной кислоты (1 М, 14 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением

20 целевого продукта **60-1** (120 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 61,0%.

MS m/z (ESI): 601,1 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксамид

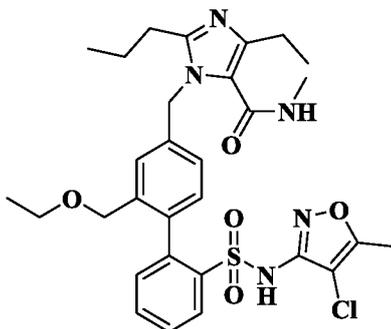
25 Пример **60-1** (100 мг, 0,17 ммоль) и хлорид аммония (18 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (129 мг, 0,34 ммоль) и диизопропилэтиламин (44 мг, 0,34 ммоль),

обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 25°C в течение 1 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта **60** (50 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 50,0%.

MS m/z (ESI): 600,2 [M+1]⁺.

Пример 61

1-((2'-(N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-N-метил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксамид

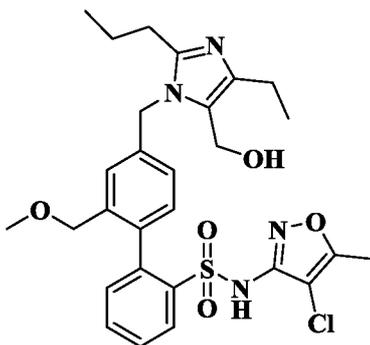


Способ синтеза примера **61** аналогичен способу синтеза примера **60**, метиламин применяли вместо хлорида аммония с получением примера **61** (15 мг, 46,2%).

MS m/z (ESI): 614,2 [M+1]⁺.

Пример 62

N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-4'-((4-этил-5-(гидроксиметил)-2-пропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-2'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



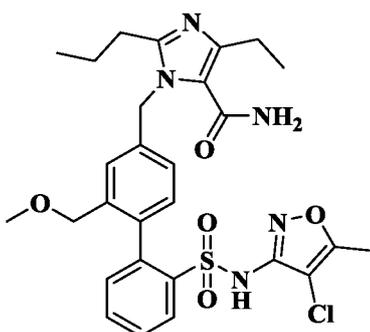
Способ синтеза примера **62** аналогичен способу синтеза примера **59**.

MS m/z (ESI): 573,2 [M+1]⁺.

Пример 63

1-((2'-(N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксамид

104

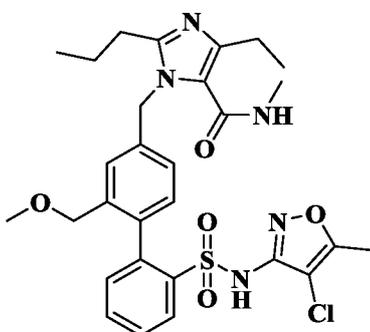


Способ синтеза примера 63 аналогичен способу синтеза примера 60.

MS m/z (ESI): 586,2 [M+1]⁺.

Пример 64

5 1-((2'-(N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-N-метил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксамид



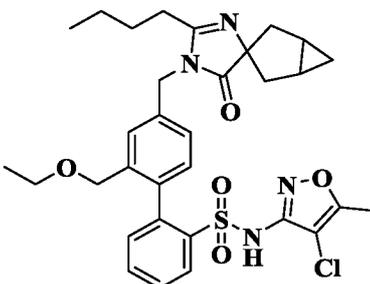
Способ синтеза примера 64 аналогичен способу синтеза примера 60.

MS m/z (ESI): 600,2 [M+1]⁺.

10

Пример 65

4'-((2'-Бутил-5'-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'Н)-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

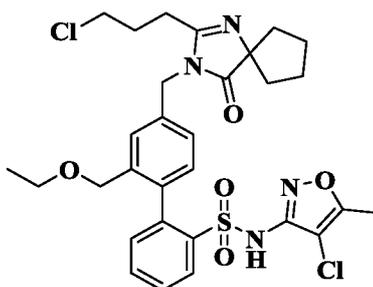


Способ синтеза примера 65 аналогичен способу синтеза примера 2, 2'-бутилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-5'(1'Н)-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера 65 (14 мг, выход 46%).

MS m/z (ESI): 625,22 [M+1]⁺.

Пример 66

20 N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-4'-((2-(3-хлорпропил)-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

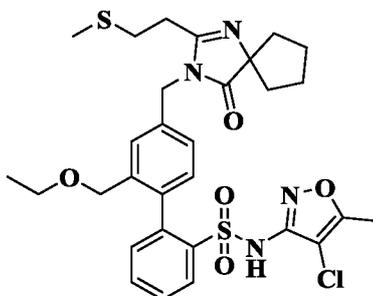


Способ синтеза примера **66** аналогичен способу синтеза примера **2**, 2-хлорбутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера **66** (6 мг, выход 15%).

5 MS m/z (ESI): 633,2 [M+1]⁺.

Пример 67

N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-4'-(((2-(2-(метилтио)этил)-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

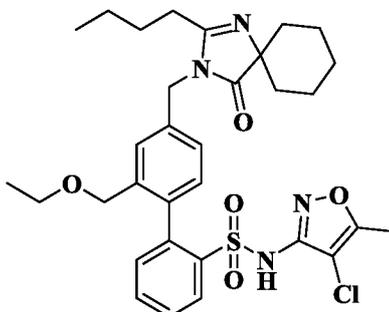


10 Способ синтеза примера **67** аналогичен способу синтеза примера **59**, 2-(2-(метилтио)этил)-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера **67** (16 мг, выход 21%).

MS m/z (ESI): 631,2 [M+1]⁺.

Пример 68

15 4'-(((2-(2-4-4-Оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



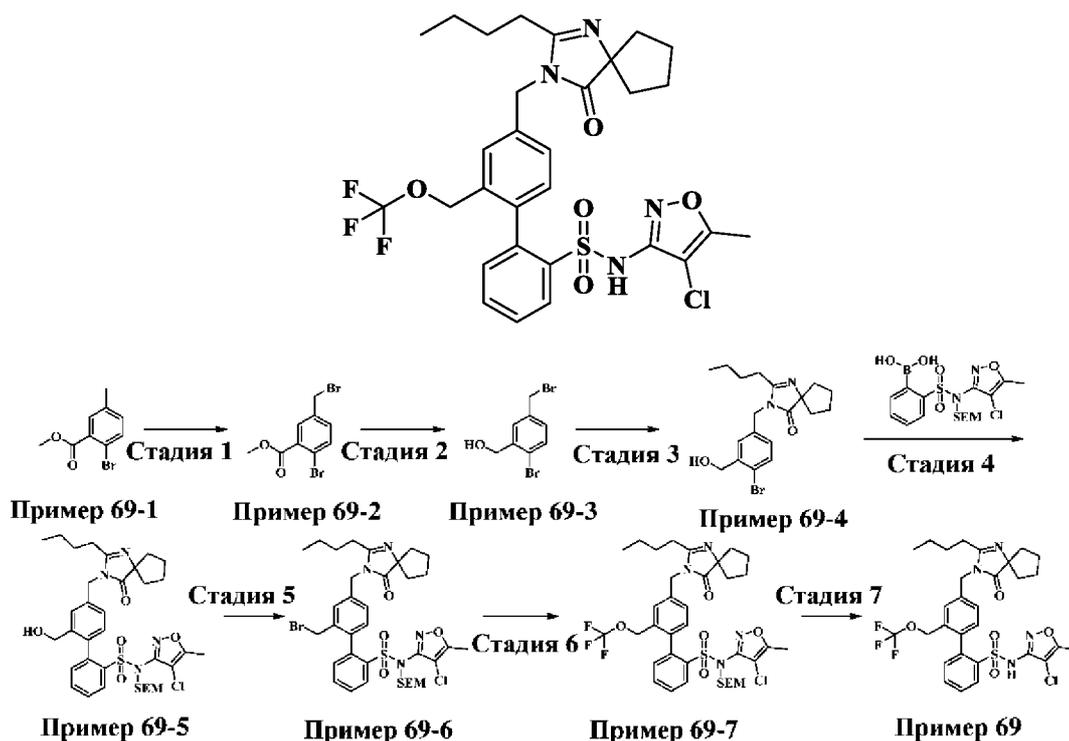
20 Способ синтеза примера **68** аналогичен способу синтеза примера **59**, 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера **68** (21 мг, выход 52%).

MS m/z (ESI): 627,2 [M+1]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 9,5$ Гц, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,04 (q, $J = 13,1$ Гц, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,35 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,68 (dq, $J = 16,3, 8,3, 6,4$ Гц, 7H), 1,52 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,40 (d, $J = 12,1$ Гц, 3H), 1,29 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,00 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 69

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-((трифторметокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение метил-2-бром-5-(бромметил)бензоата

Бромсукцинимид (8,16 г, 45,84 ммоль) добавляли в раствор примера 69-1 (10 г, 43,65 ммоль) в MeCN (80 мл) в защитной атмосфере азота и смесь перемешивали при температуре 25°C в течение ночи, т. е. в течение 12 ч. Реакционную жидкость концентрировали и разбавляли 100 мл этилацетата, промывали водой 3 раза по 50 мл, органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением примера 69-2 (10 г, бесцветная жидкость), выход: 74,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,82 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Стадия 2

Получение (2-бром-5-(бромметил)фенил)метанола

Добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М, 62,11 мл) в раствор примера **69-2** (10 г, 31,06 ммоль) в ДХМ в защитной атмосфере азота при температуре 0°C и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением ледяной воды (200 мл), экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением примера **69-3** (6,0 г, твердое вещество белого цвета), который применяли непосредственно для следующей стадии.

Стадия 3

Получение 3-(4-бром-3-(гидроксиметил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Карбонат калия (1,23 г, 8,93 ммоль) добавляли в раствор примера **69-3** (1,25 г, 4,46 ммоль) и гидрохлорида 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она (1,03 г, 4,46 ммоль) в MeCN (15 мл) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 12 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением примера **69-4** (1,0 г, твердое вещество белого цвета), выход: 56,9%.

MS m/z (ESI): 493,0 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(гидроксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **69-4** (400 мг, 1,05 ммоль), (2-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)фенил)бороновую кислоту (380 мг, 1,06 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (85 мг, 105,1 мкмоль), K₂CO₃ (285 мг, 2,10 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли в реактор. Смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После охлаждения реакционной жидкости добавляли 8 мл воды для гашения реакции, экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением примера **69-5** (500 мг, твердое вещество светло-коричневого цвета), выход: 75,3%.

MS m/z (ESI): 715,3[M+1]⁺.

Стадия 5

Получение 2'-(бромметил)-4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

5 Тетрабромметан (525 мг, 1,58 ммоль) и трифенилфосфин (310 мг, 1,18 ммоль) добавляли в раствор примера **69-5** (500 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) в защитной атмосфере азота при температуре 0°C, смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением примера **69-6** (520 мг, твердое вещество светло-желтого цвета), выход: 95,3%.

MS m/z (ESI): 778,2 [M+1]⁺.

Стадия 6

15 Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(((трифторметокси)метил)-N-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

20 Трифторметилтрифторметансульфонат (72 мг, 0,33 ммоль) и фторид серебра (48 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл). Реакционную жидкость охлаждали до температуры -30°C и обеспечивали протекание реакции при перемешивании в течение 2 ч. Пример **69-6** (125 мг, 0,16 ммоль), растворенный в 5 мл ацетонитрила, добавляли в реакционную жидкость и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 24 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **69-7** (85 мг, 69,1%).

MS m/z (ESI): 783,2 [M+1]⁺.

Стадия 7

30 Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-((трифторметокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

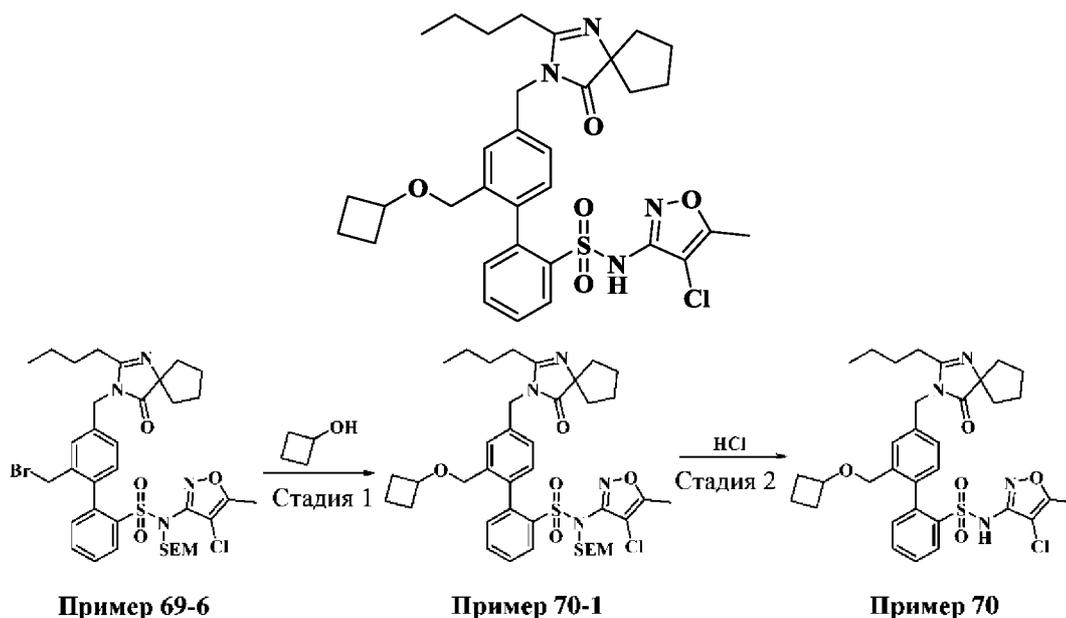
Способ синтеза примера **69** аналогичен способу синтеза примера **33**, пример **69-7** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **69** (27 мг, 28,5%).

MS m/z (ESI): 653,2 [M+1]⁺.

35

Пример 70

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(циклобутоксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



Стадия 1

Получение

2-[4-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(циклобутоксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(2-триметилсилоксиметил)бензсульфамида

Циклобутанол (46 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли пример 69-6 (100 мг, 0,128 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера 70-1 (90 мг, твердое вещество желтого цвета, выход: 91,0%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 769,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение

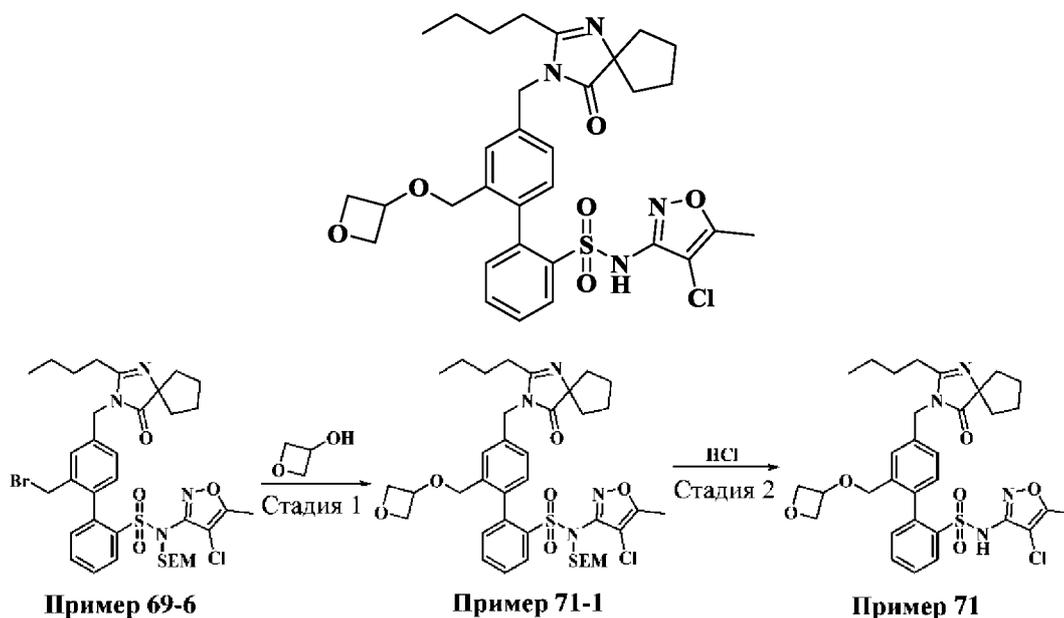
2-[4-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(циклобутоксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамида

Пример 70-1 (90 мг, 0,117 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 70 (35,5 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 48,6%.

MS m/z (ESI): 639,2 [M+1]⁺.

Пример 71

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(оксоалк-3-оксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамид



Стадия 1

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(оксоалк-3-оксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(2-триметилсилоксиметил)бензсульфамид

10 Оксетан-3-ол (48 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (26 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли пример 69-6 (100 мг, 0,128 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера 71-1 (75 мг, твердое вещество желтого цвета, выход: 75,7%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

20 MS m/z (ESI): 771,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(оксоалк-3-оксиметил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамид

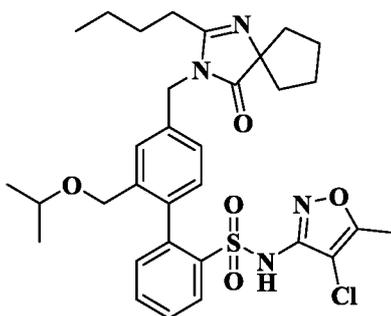
25 Пример 71-1 (75 мг, 0,097 ммоль) растворяли в растворе 1 М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (4 мл), смесь нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и добавляли 40 мл

этилацетата. Смесь последовательно промывали водой (40 мл x 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 71 (12,6 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 20,3%.

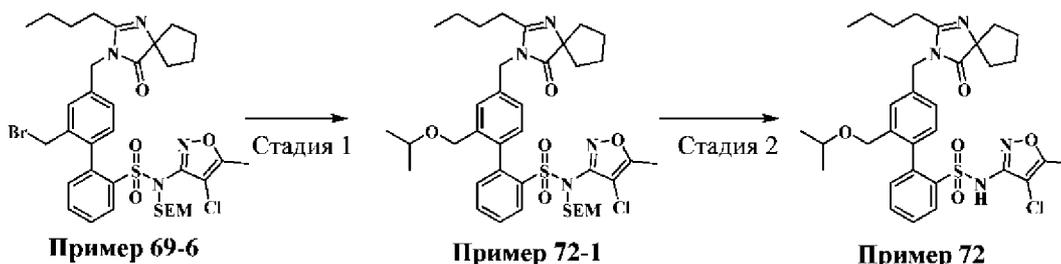
MS m/z (ESI): 641,2 [M+1]⁺.

Пример 72

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(изопропоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



10



Стадия 1

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(изопропоксиметил)-N-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

15

Добавляли гидрид натрия (13 мг, 0,32 ммоль) в изопропанол (2 мл), обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании, затем в реакционную жидкость добавляли пример 69-6 (125 мг, 0,16 ммоль), растворенный в N,N-диметилформамиде (2 мл), и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 50°C в течение 16 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера 72-1 (610 мг, выход 75,81%).

25

MS m/z (ESI): 757,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

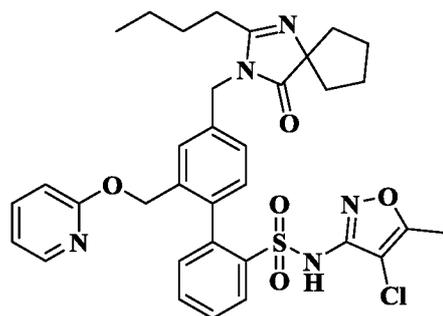
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(изопропоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Способ синтеза примера **72** аналогичен способу синтеза примера **71**, пример **72-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **72** (31 мг, 36,5%).

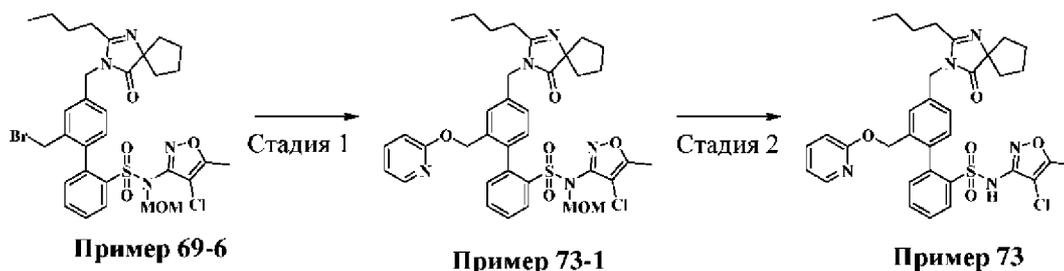
MS m/z (ESI): 627,2 [M+1]⁺.

Пример 73

N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-4'-((4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((пиридин-2-окси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



10



Стадия 1

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-2'-((пиридин-2-окси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

15

Карбонат калия (40 мг, 289,02 мкмоль) и 2-гидроксипиридин (27 мг, 289,02 мкмоль) добавляли в раствор примера **69-6** (100 мг, 144,51 мкмоль) в ДМФА (2 мл) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 5 ч. Реакционную жидкость гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта **73-1** (52 мг, твердое вещество светло-желтого цвета), выход: 50,8%.

20

MS m/z (ESI): 706,2 [M+1]⁺.

25

Стадия 2

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-((пиридин-2-окси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

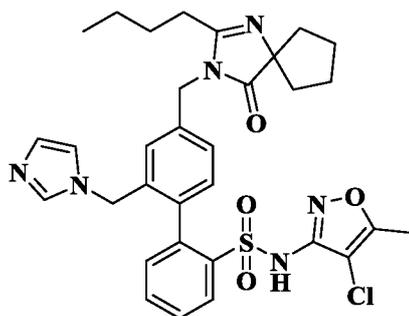
Способ синтеза примера **73** аналогичен способу синтеза примера **71**, пример **73-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **73** (18 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 36,9%.

MS m/z (ESI): 662,1 [M+1]⁺.

5

Пример 74

2'-((1H-Имидазол-1-ил)метил)-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



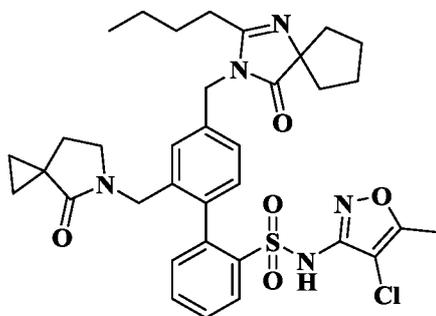
Способ синтеза примера **74** аналогичен способу синтеза примера **73-1**, имидазол применяли вместо 2-гидроксипиридина с получением примера **74** (26 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 56,3%.

MS m/z (ESI): 635,2 [M+1]⁺.

Пример 75

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-((4-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

15



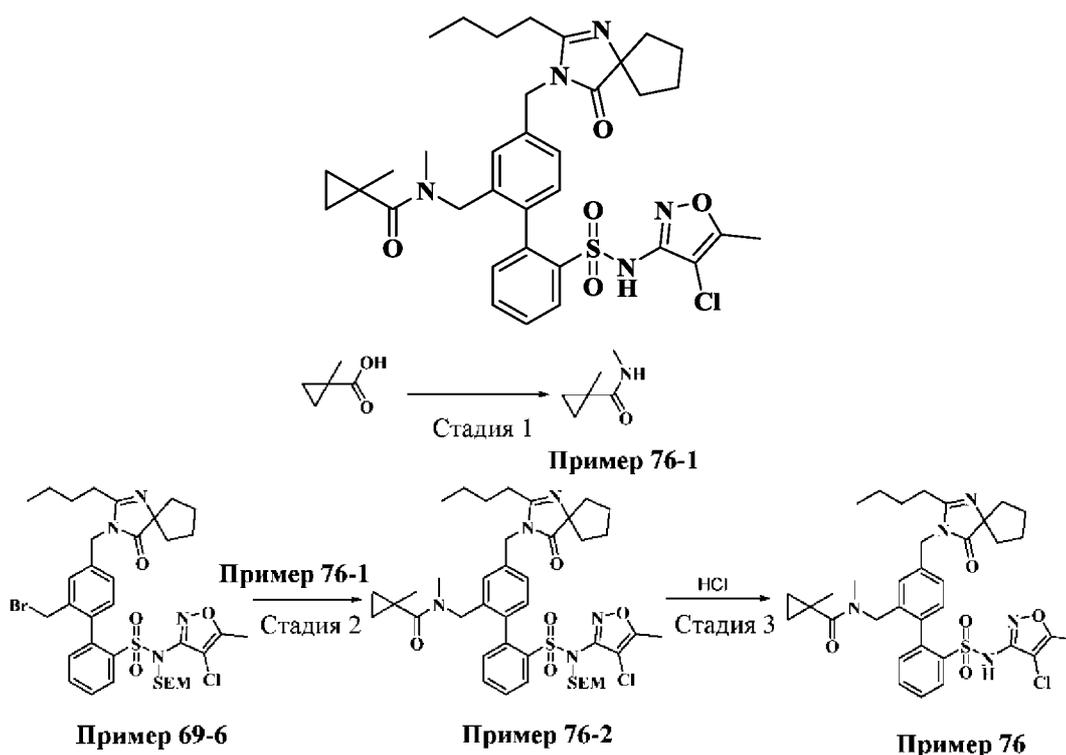
Способ синтеза примера **75** аналогичен способу синтеза примера **73-1**, имидазол применяли вместо 2-гидроксипиридина с получением примера **75** (35 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 45,2%.

MS m/z (ESI): 678,2 [M+1]⁺.

20

Пример 76

N-[[5-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил]фенил]фенил]метил]-N,1-диметилциклопропанкарбоксамид



Стадия 1

Получение N,1-диметилциклопропанкарбоксиамида

- 5 Растворяли 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (1,0 г, 10,0 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл), добавляли N,N-диметилформаид (74 мг, 1,0 ммоль), добавляли по каплям оксалилхлорид (1,91 г, 15,0 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в безводном
- 10 дихлорметане (20 мл). Добавляли триэтиламин (3,03 г, 30,0 ммоль) и гидрохлорид метиламина (1,35 г, 20,0 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость разбавляли 50 мл дихлорметана, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали,
- 15 фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан, 0 - 10%) с получением примера 76-1 (730 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 64,6%.

MS m/z (ESI): 114,1 [M+1]⁺.

Стадия 2

- 20 Получение N-[[5-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-[(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-(2-триметилсилоксиметил)сульфамоил]фенил]фенил]метил]-N, 1-диметилциклопропанкарбоксиамида

Пример 76-1 (73 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (26 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание

реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли пример **69-6** (100 мг, 0,128 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **76-2** (105 мг, твердое вещество желтого цвета), неочищенный продукт применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 810,3 [M+1]⁺.

10 Стадия 3

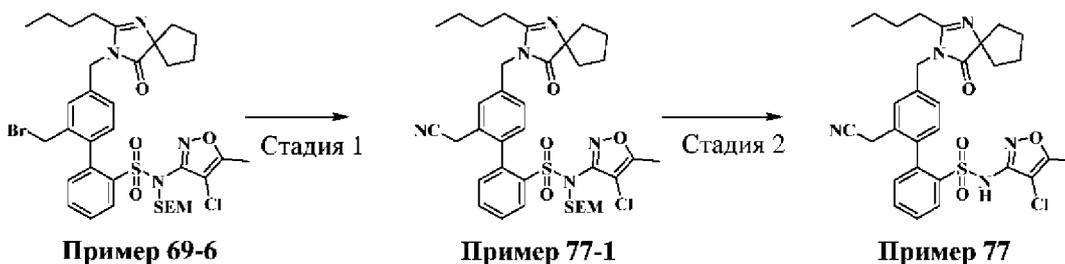
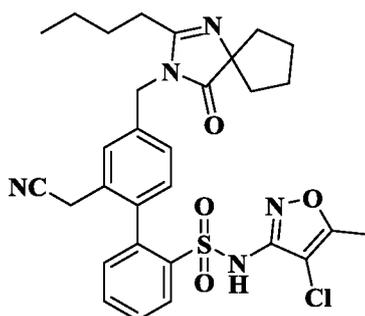
N-[[5-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-[(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил]фенил]фенил]метил]-N,1-диметилциклопропанкарбоксамид

15 Пример **76-2** (105 мг, 0,130 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **76** (21,6 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 24,4%.

20 MS m/z (ESI): 680,3 [M+1]⁺.

Пример 77

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(цианометил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(цианометил)-N-(((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Триметилсилилцианид (48 мг, 0,48 ммоль) и пример 69-6 (125 мг, 0,16 ммоль) растворяли в CH_3CN (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли тетрабутиламинофторид (1 М, 0,48 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 2 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **77-1** (95 мг, выход 81,9%).

MS m/z (ESI): 724,2 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2

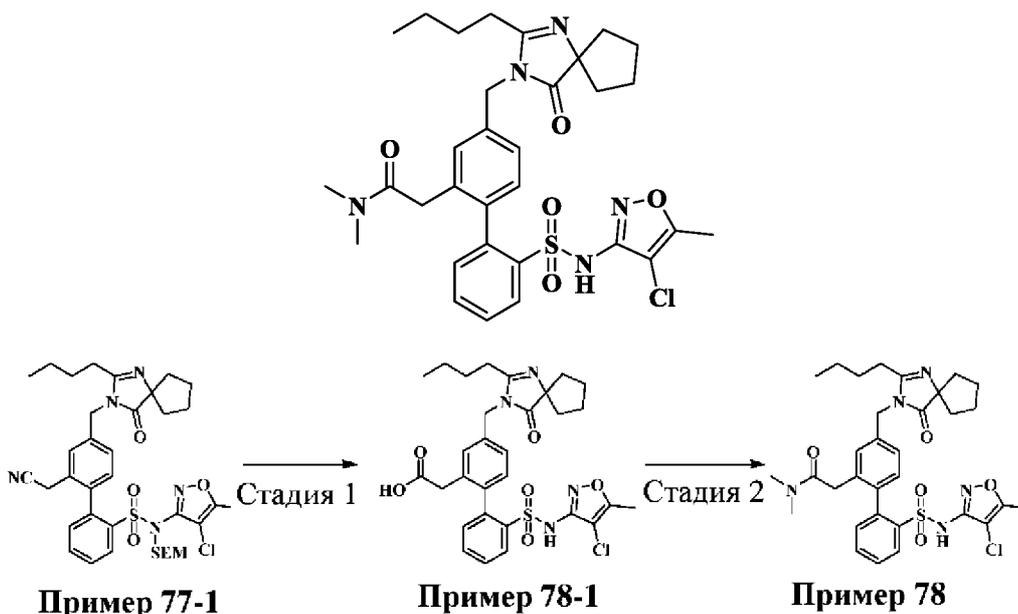
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(цианометил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Способ синтеза примера **77** аналогичен способу синтеза примера **52**, пример **77-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **77** (22 мг, 28,5%).

MS m/z (ESI): 594,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 78

2-(4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N,N-диметилацетамид



25

Стадия 1

Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)уксусной кислоты

К примеру **77-1** (200 мг, 0,28 ммоль) добавляли воду (4 мл), концентрированную серную кислоту (4 мл) и ледяную уксусную кислоту (4 мл) и затем обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при температуре 100°C в течение 1 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли воду (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **78-1** (82 мг, выход 48,5%).

MS m/z (ESI): 613,2 [M+1]⁺.

Стадия 2

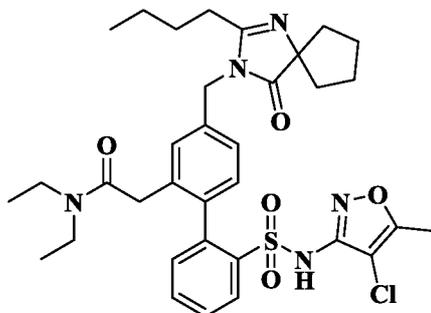
Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N,N-диметилацетамида

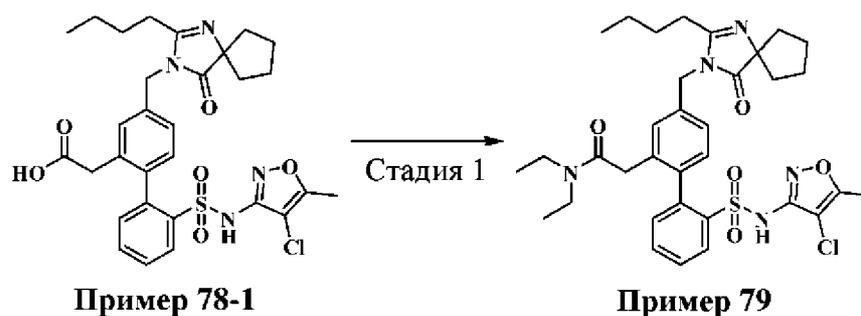
Пример **78-1** (100 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорид диметиламина (26 мг, 0,32 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (122 мг, 0,32 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли триэтиламин (33 мг, 0,32 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании. В реакционную жидкость добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **78** (32 мг, выход 33,5%).

MS m/z (ESI): 640,2 [M+1]⁺.

Пример 79

2-(4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N,N-диэтилацетамид





Стадия 1

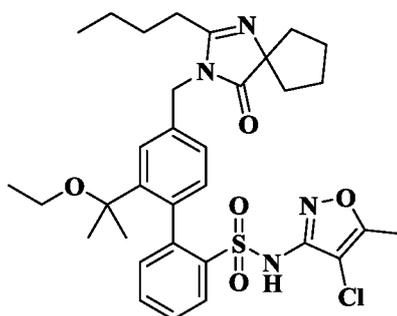
Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N,N-диэтилацетамида

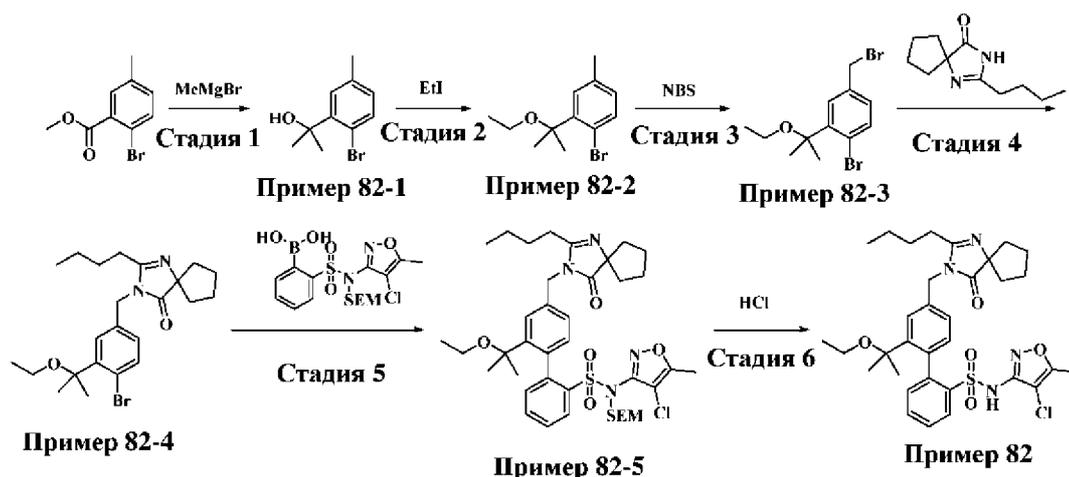
5 Пример **78-1** (100 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорид диэтиламина (35 мг, 0,32 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (122 мг, 0,32 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли триэтиламин (33 мг, 0,32 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании. В реакционную жидкости добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевой молекулы, примера **79** (32 мг, выход 33,5%).

15 MS m/z (ESI): 668,2 [M+1]⁺.

Пример 82

N-[[5-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил]фенил]фенил]метил]-N,1-диметилциклопропанкарбоксамида





Стадия 1

Получение 2-(2-бром-5-метилфенил)пропанола

Метил-2-бром-5-метилбензоат (3,0 г, 13,1 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл), смесь охлаждали до температуры -78°C в защитной атмосфере азота и добавляли по каплям 3 М раствор бромида метилмагния в тетрагидрофуране (17,5 мл, 52,4 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до температуры 0°C , добавляли по каплям насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 30%) с получением примера **82-1** (2,2 г, твердое вещество белого цвета), выход: 73,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,51 - 7,48 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).

Стадия 2

Получение 1-бром-2-(2-этоксипропан-2-ил)-4-толуола

Пример **82-1** (2,2 г, 9,61 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл), добавляли гидрид натрия (576 мг, 60 мас.%, 14,4 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли йодистый этил (2,25 г, 14,4 ммоль), смесь нагревали до температуры 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, выливали в 100 мл ледяной воды и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (80 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и

подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 20%) с получением примера **82-2** (1,4 г, твердое вещество белого цвета), выход: 54,9%.

MS m/z (ESI): 257,1 [M+1]⁺.

Стадия 3

5 Получение 1-бром-4-(бромметил)-2-(2-этоксипропан-2-ил)бензола

Пример **82-2** (1,4 г, 5,47 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (30 мл) и добавляли азобисизобутиронитрил (90 мг, 0,547 ммоль) и N-бромсукцинимид (1,07 г, 6,02 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси, нагревая при кипении с обратным холодильником в защитной атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 30%) с получением примера **82-3** (850 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 15 46,5%.

MS m/z (ESI): 335,0 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 3-(4-бром-3-(2-этоксипропан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

20 Растворяли 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (739 мг, 3,81 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли гидрид натрия (152 мг, 60 мас.%, 3,81 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 30 мин. Добавляли пример **82-3** (850 мг, 2,54 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до температуры 0°C, медленно добавляли по каплям воду для гашения реакции, значение pH доводили до приблизительно 6 с помощью разбавленной соляной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан, 0 - 10%) с получением примера **82-4** (680 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 59,7%.

MS m/z (ESI): 449,2 [M+1]⁺.

Стадия 5

35 Получение 2-[4-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(1-этокси-1-метилэтил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(2-триметилсилоксиметил)бензсульфамида

Пример **82-4** (100 мг, 0,223 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл), добавляли (2-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)сульфамоил)фенил)бороновую кислоту (149 мг, 0,334 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (16 мг, 0,0223 ммоль) и карбонат натрия (35 мг, 0,334 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси при микроволновом облучении при температуре 100°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан, 0 - 10%) с получением примера **82-5** (90 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 52,4%.

MS m/z (ESI): 771,3 [M+1]⁺.

15 Стадия 6

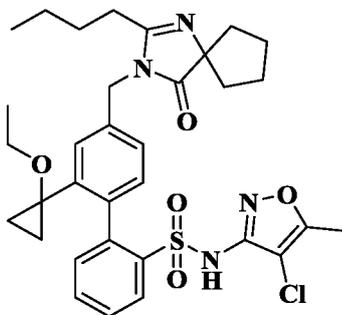
Получение N-[[5-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-[(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил]фенил]фенил]метил]-N,1-диметилциклопропанкарбоксиамида

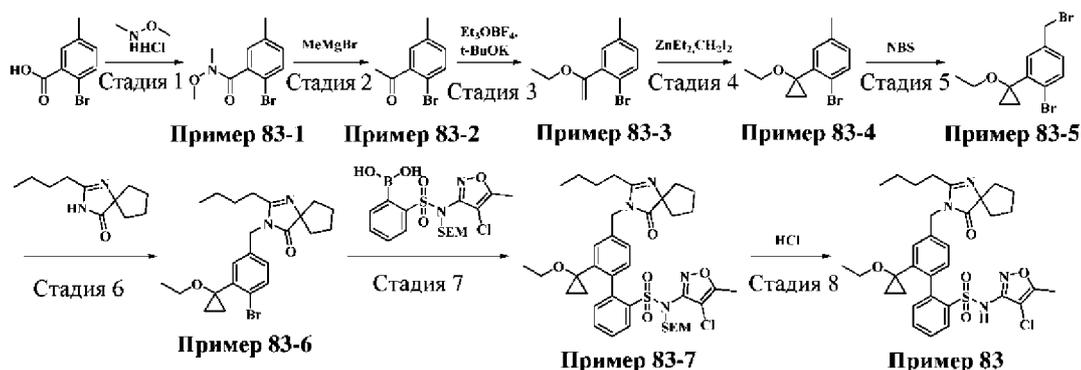
20 Пример **82-5** (90 мг, 0,117 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **82** (39,5 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 52,7%.

25 MS: m/z (ESI): 641,3 [M+1]⁺.

Пример 83

2-[4-[(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(1-этоксциклопропил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфамид





Стадия 1

Получение 2-бром-N-метокси-N,5-диметилбензамида

5 Растворяли 2-бром-5-метилбензойную кислоту (3,0 г, 14,0 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл), добавляли N,N-диметилформамид (103 мг, 1,40 ммоль) и смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли по каплям оксалилхлорид (3,54 г, 27,9 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в безводном дихлорметане (50 мл). Добавляли триэтиламин (4,23 г, 10 41,9 ммоль) и гидрохлорид диметилгидроксиламина (2,72 г, 27,9 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость выливали в 100 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, 15 фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 60%) с получением примера **83-1** (3,2 г, твердое вещество белого цвета), выход: 88,6%.

MS m/z (ESI): 258,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 1-(2-бром-5-метилфенил)этан-1-она

Пример **83-1** (3,2 г, 12,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл), смесь охлаждали до температуры -78°C в защитной атмосфере азота и добавляли по каплям 3 М раствор бромида метилмагния в тетрагидрофуране (6,2 мл, 18,6 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в 25 течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до температуры 0°C, добавляли по каплям насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (60 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат 30 концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии на

силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 60%) с получением примера **83-2** (2,1 г, твердое вещество белого цвета), выход: 79,5%.

MS m/z (ESI): 213,0 [M+1]⁺.

Стадия 3

5 Получение 1-бром-2-(1-этоксивинил)-4-толуола

Пример **83-2** (2,1 г, 9,86 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл), добавляли трет-бутоксид калия (1,66 г, 14,8 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли раствор 1 М тетрафторбората триэтилоксония в дихлорметане (14,8 мл, 14,8 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость выливали в 100 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (60 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 60%) с получением примера **83-3** (1,7 г, твердое вещество белого цвета), выход: 71,5%.

MS m/z (ESI): 242,1 [M+1]⁺.

Стадия 4

20 Получение 1-бром-2-(1-этоксциклопропил)-4-толуола

Пример **83-3** (1,7 г, 7,05 ммоль) и диодметан (2,83 г, 10,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), смесь охлаждали до температуры -78°C в защитной атмосфере азота и добавляли по каплям 1 М раствор диэтилцинка в н-гексане (10,6 мл, 10,6 ммоль), обеспечивали протекание реакции в смеси при температуре -78°C в течение 1 ч, затем медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость медленно выливали в 100 мл ледяной воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 30%) с получением примера **83-4** (800 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 44,5%.

MS m/z (ESI): 255,0 [M+1]⁺.

Стадия 5

35 Получение 1-бром-4-(бромметил)-2-(1-этоксциклопропил)бензола

Пример **83-4** (800 мг, 3,14 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (15 мл) и добавляли азобисизобутиронитрил (51 мг, 0,314 ммоль) и N-бромсукцинимид (670 мг,

3,76 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси, нагревая при кипении с обратным холодильником в защитной атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, последовательно промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0 - 30%) с получением примера **83-5** (620 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 59,5%.

MS m/z (ESI): 332,9 [M+1]⁺.

10 Стадия 6

Получение 3-(4-бром-3-(1-этоксипропил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Растворяли 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (542 мг, 2,79 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли гидрид натрия (112 мг, 60 мас.%, 2,79 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 30 мин. Добавляли пример **83-5** (620 мг, 1,86 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до температуры 0°C, медленно добавляли по каплям воду для гашения реакции, значение pH доводили до приблизительно 6 с помощью разбавленной соляной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан, 0 - 10%) с получением примера **83-6** (430 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 51,7%.

MS m/z (ESI): 447,2 [M+1]⁺.

Стадия 7

Получение 2-[4-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(1-этоксипропил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(2-триметилсилил)бензсульфамида

Пример **83-6** (100 мг, 0,224 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл), добавляли (2-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)сульфамоил)фенил)бороновую кислоту **xx** (150 мг, 0,336 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (16 мг, 0,0224 ммоль) и карбонат натрия (36 мг, 0,336 ммоль), проводили замену атмосферы азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции в смеси при микроволновом облучении при температуре 100°C в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в

30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан, 0 - 10%) с получением примера **83-7** (70 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 40,6%.

MS m/z (ESI): 769,3 [M+1]⁺.

Стадия 8

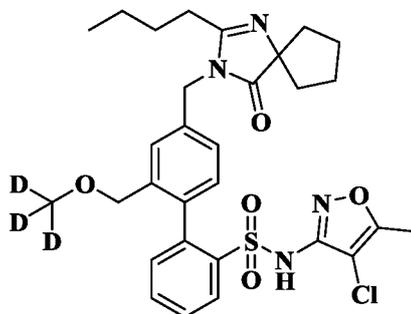
Получение 2-[4-[(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил]-2-(1-этоксциклопропил)фенил]-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)бензсульфонамида

Пример **83-7** (70 мг, 0,091 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **83** (15,0 мг, выход: 25,8%).

MS m/z (ESI): 639,3 [M+1]⁺.

Пример 84

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(((метокси-d3)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



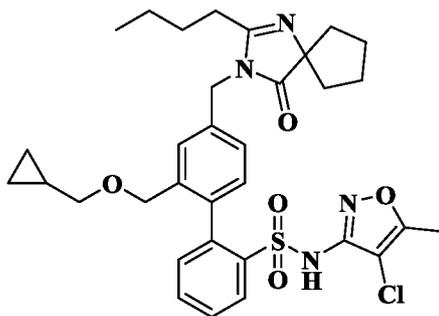
Способ синтеза примера **84** аналогичен способу синтеза примера **69**, дейтерированный метанол применяли в качестве исходного материала с получением примера **84** (26 мг, выход: 56,3%).

MS m/z (ESI): 602,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,09 – 7,93 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,14 (d, J = 21,2 Гц, 2H), 6,98 (dd, J = 16,8, 7,7 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,00 (dd, J = 31,4, 13,0 Гц, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,1 Гц, 6H), 1,69 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 1,52 (dt, J = 15,2, 7,6 Гц, 2H), 1,29 (dt, J = 22,4, 7,5 Гц, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 85

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

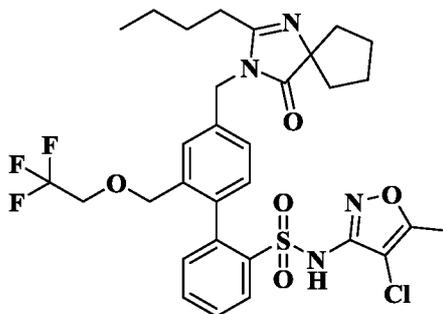


Способ синтеза примера **85** аналогичен способу синтеза примера **69**, циклопропилметанол применяли в качестве исходного материала с получением примера **85** (14 мг, выход: 43%).

5 MS m/z (ESI): 639,2 [M+1]⁺.

Пример 86

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazоспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(((2,2,2-трифторэтокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

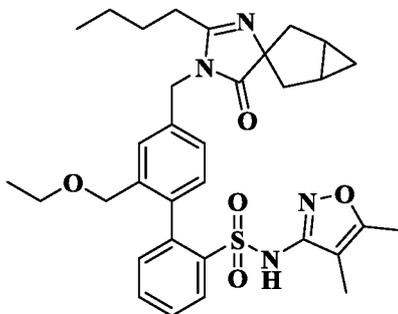


10 Способ синтеза примера **86** аналогичен способу синтеза примера **69**, трифторэтанол применяли в качестве исходного материала с получением примера **86** (21 мг, выход: 46%).

MS m/z (ESI): 667,2 [M+1]⁺.

Пример 87

15 4'-((2'-Бутил-5'-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'Н)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



20 Способ синтеза примера **87** аналогичен способу синтеза примера **2**, 2'-бутилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-5'(1'Н)-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazоспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера **87** (11 мг, выход 36%).

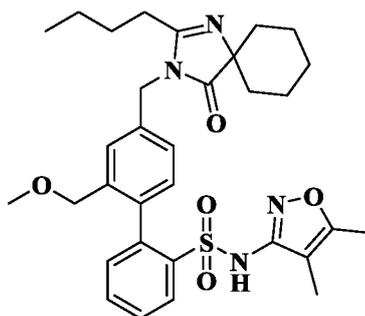
MS m/z (ESI): 605,2 [M+1]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,21 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,20 (s, 4H), 1,86 (d, $J = 13,5$ Гц, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,50 (dq, $J = 9,2, 5,5$ Гц, 5H), 1,33 – 1,26 (m, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 4H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0,56 (q, $J = 4,0$ Гц, 1H).

5

Пример 88

4'-((2-2-4-4-Оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,-5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



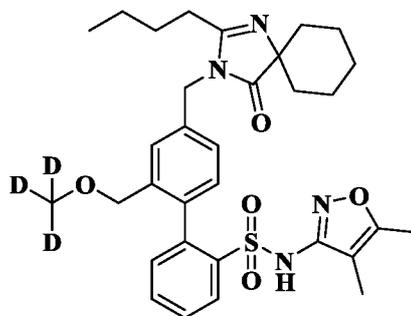
Способ синтеза примера **88** аналогичен способу синтеза примера 54, 2-бутил-1,3-
10 diaзспиро[4.5]декан-1-ен-4-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера **88** (29 мг, выход 52%).

MS m/z (ESI): 593,3 $[M+1]^+$.

Пример 89

4'-((2-2-- 4-- 4-Оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,-5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(дейтерированный метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

15



Способ синтеза примера **89** аналогичен способу синтеза примера 69, 2-бутил-1,3-
20 diaзспиро[4.5]декан-1-ен-4-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,4]нон-1-ен-4-она для синтеза примера **88** (31 мг, выход 42%).

MS m/z (ESI): 596,3 $[M+1]^+$.

Пример 91

Этил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



Стадия 1

Получение

5 этилметил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата

Пример 2-1 (100 мг, 0,19 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) растворяли в ацетонитриле (4 мл), добавляли этил-4-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (53 мг, 0,23 ммоль) и карбонат калия (52,8 мг, 0,38 ммоль), реакционную жидкость нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 91-1 (86 мг, выход: 66%).

MS m/z (ESI): 683,3 [M+1]⁺.

15 Стадия 2

Получение этил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата

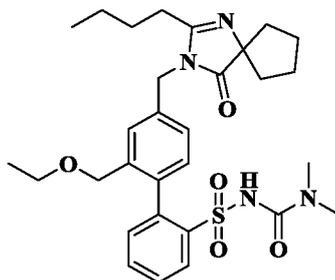
Способ синтеза примера 91 аналогичен способу синтеза стадии 4 примера 1, пример 91-1 применяли в качестве исходного материала с получением примера 91 (31 мг, выход: 40%).

MS m/z (ESI): 639,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (td, J = 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,46 (td, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (dq, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (dq, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,43 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,70 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 4,31 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 1,01 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 92

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(диметилкарбамоил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Способ синтеза примера **92** аналогичен способу синтеза примера **20**,
5 диметилкарбамоилхлорид применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением
примера **92** (18,8 мг, выход: 54,8%).

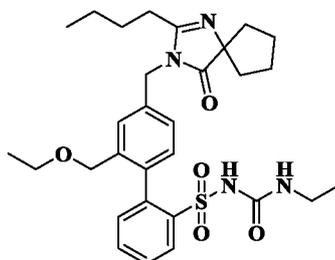
MS m/z (ESI): 569,3[M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H),
7,20 (s, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H),
10 4,03 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,37 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,92 - 1,81
(m, 6H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H),
0,84 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 93

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(этилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

15



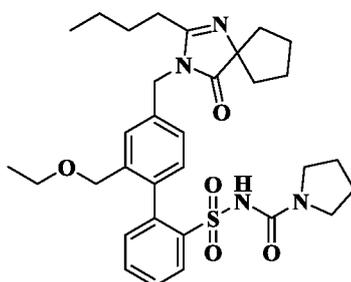
Соединение **20-2** (30 мг, 0,060 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране
(2 мл) и добавляли этилизоцианат (86 мг, 1,21 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (39 мг,
0,301 ммоль), смесь нагревали до температуры 70°C, обеспечивали протекание реакции
20 в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера
93 (9,0 мг, выход: 25,6%).

MS m/z (ESI): 569,3[M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,17 (s, 1H),
25 7,11 - 7,00 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 13,2$ Гц,
1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 6H), 1,72 -
1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,33 - 1,24 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$
Гц, 3H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 94

N-((4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-(1,1'-бифенил)-2-ил)сульфонил)пирролидин-1-карбоксамид



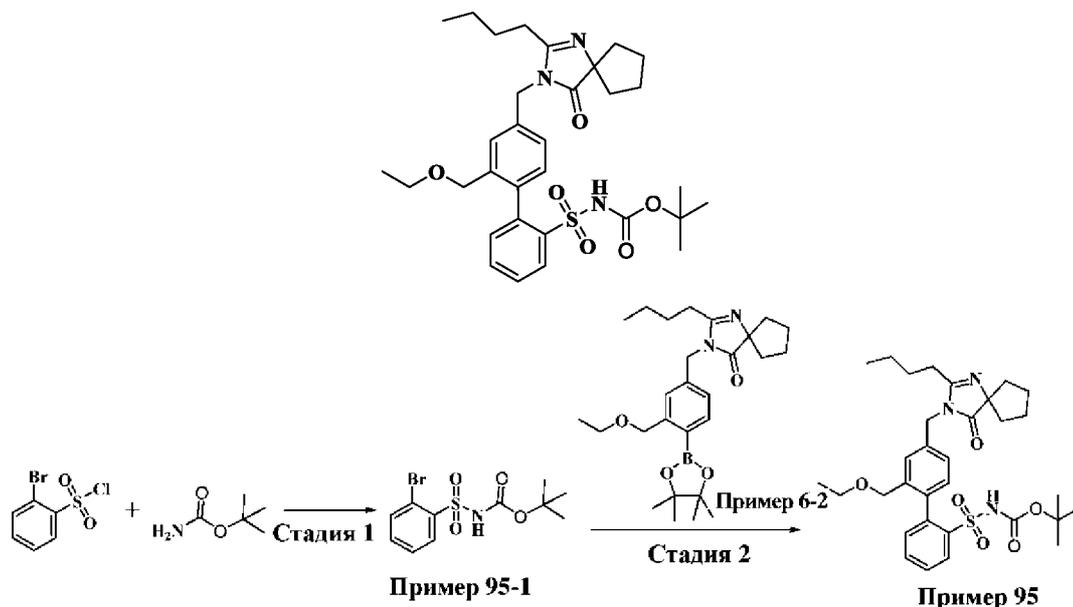
5 Способ синтеза примера **94** аналогичен способу синтеза примера **20**, 1-пирролидинкарбонилхлорид применяли вместо циклопропаноилхлорида с получением примера **94** (8,2 мг, выход: 22,3 %).

MS m/z (ESI): 595,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 - 7,01 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,10 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 3,11 - 2,78 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 6H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,04 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 95

15 трет-Бутил-((4''-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2''-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамат



Стадия 1

20 Получение трет-бутил-((2-бромфенил)сульфонил)карбамата

Растворяли трет-бутилкарбамат (26 мг, 2,35 ммоль) в 5 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (594 мг, 5,88 ммоль) и 2-бромпиридин-3-сульфонилхлорид (500 мг,

1,96 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (система петролейный эфир/этилацетат) с получением примера **95-1** (360 мг, выход: 45,8%).

MS m/z (ESI): 336,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

10 Получение трет-бутил-((4''-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2''-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)карбамата

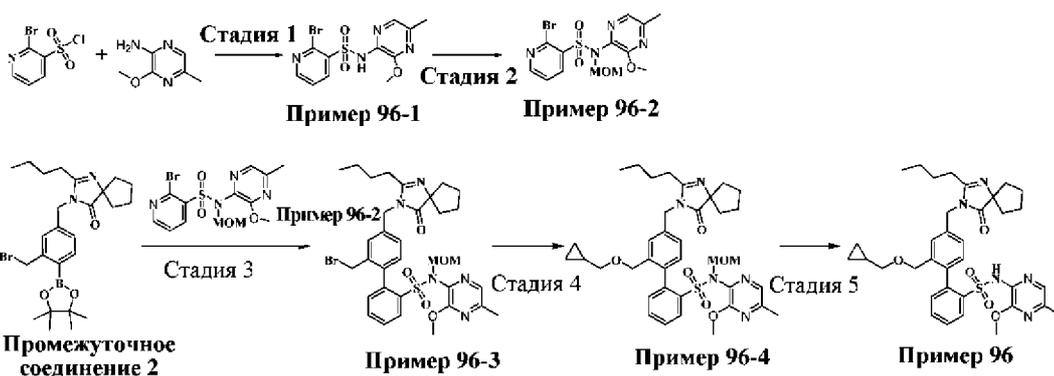
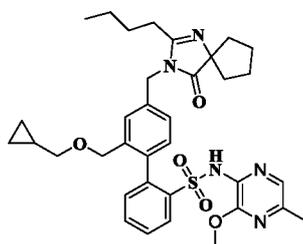
Основываясь на способе синтеза примера **6-5**, пример **95-1** и пример **6-2** применяли в качестве исходных материалов с получением примера **95** (18 мг, выход: 29,6%).

MS m/z (ESI): 598,3 [M+1]⁺.

15

Пример 96

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-
((циклопропилметокси)метил)-N-(3-метокси)-5-метилпиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-
сульфонамид



20

Стадия 1

Получение 2-бром-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)пиридин-3-сульфонамида

Основываясь на способе синтеза примера **6-3**, 2-бромпиридин-3-сульфонилхлорид и 3-метокси-5-метилпиразин-2-амин применяли в качестве исходных материалов с получением примера **96-1** (562 мг, выход: 55,6%).

25

MS m/z (ESI): 359,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 2-бром-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфонамида

5 Основываясь на способе синтеза примера 6-3, пример 96-1 и бромметилловый эфир применяли в качестве исходных материалов с получением примера 96-2 (582 мг, выход: 85,6%).

MS m/z (ESI): 403,0 [M+1]⁺.

Стадия 3

10 Получение 2'-(бромметил)-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Основываясь на способе синтеза примера 12-1, пример 96-2 и промежуточное соединение 2 применяли в качестве исходных материалов с получением примера 96-3 (380 мг, выход: 65,4%).

15 MS m/z (ESI): 698,2 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(3-метокси)-5-метилпиразин-2-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

20 Основываясь на способе синтеза примера 12-2, пример 96-3 и циклопропилметанол применяли в качестве исходных материалов с получением примера 96-4 (220 мг, выход: 45,4%).

MS m/z (ESI): 690,4 [M+1]⁺.

Стадия 5

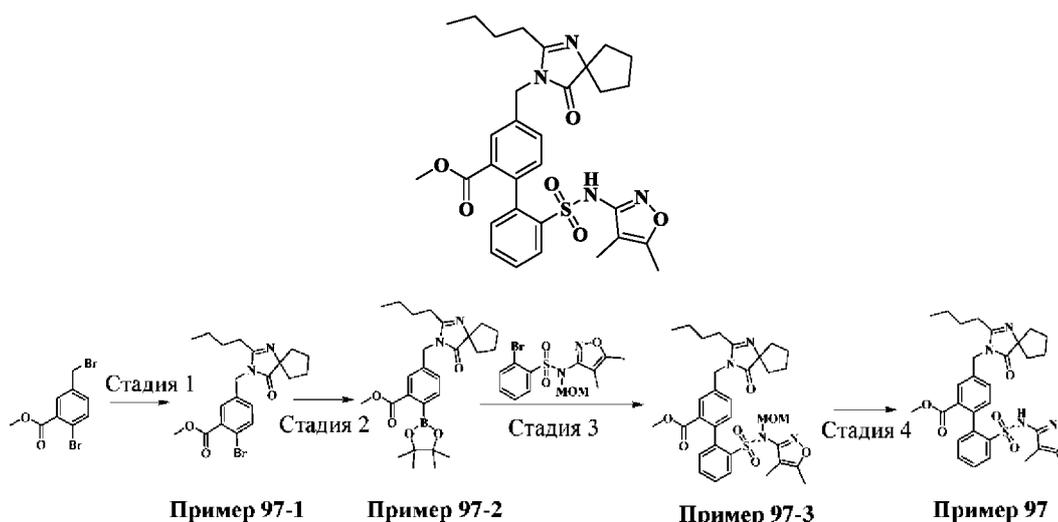
25 Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(3-метокси)-5-метилпиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Основываясь на способе синтеза примера 12, пример 96-4 применяли в качестве исходного материала с получением примера 96 (22 мг, выход: 15,4%).

30 MS m/z (ESI): 646,3 [M+1]⁺.

Пример 97

Метил-4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат



Стадия 1

Получение метил-2-бром-5-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)бензоата

Основываясь на способе синтеза промежуточного соединения **2с**, метил-2-бром-5-(бромметил)бензоат и 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он применяли в качестве исходных материалов с получением примера **97-1** (652 мг, выход: 55,6%).

MS m/z (ESI): 421,0 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение метил-5-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата

Основываясь на способе синтеза промежуточного соединения **2d**, пример **97-1** и бис(пинаколато)дифтор применяли в качестве исходных материалов с получением примера **97-2** (550 мг, выход: 85,6%).

MS m/z (ESI): 469,3 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение метил-4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата

Основываясь на способе синтеза примера **12-1**, пример **97-2** применяли в качестве исходного материала с получением примера **97-3** (220 мг, выход: 35,6%).

MS m/z (ESI): 637,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение метил-4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата

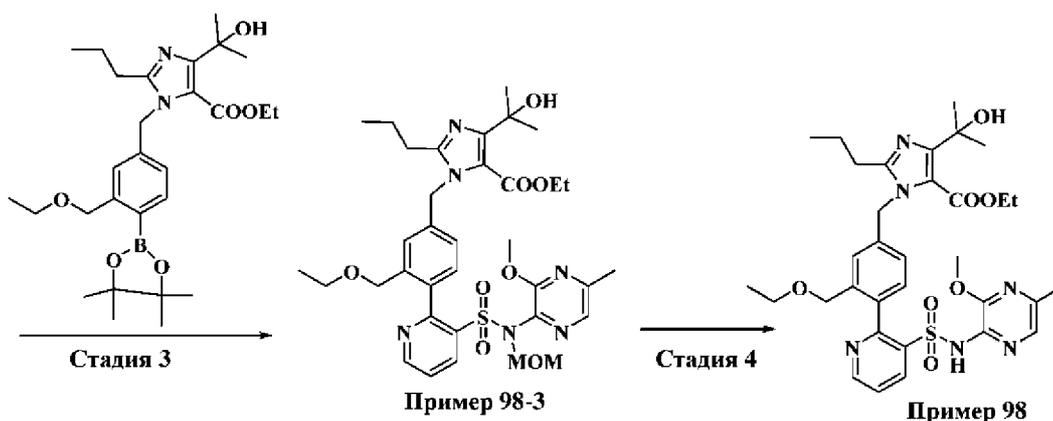
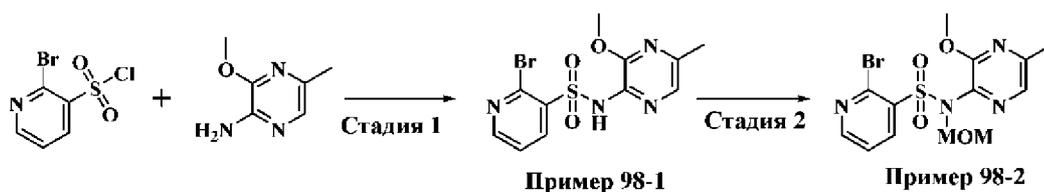
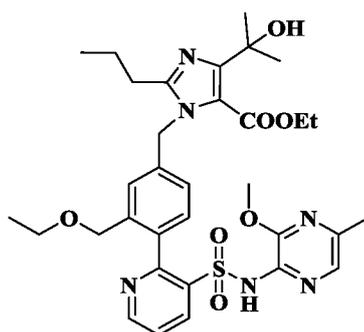
Основываясь на способе синтеза примера **12**, пример **97-3** применяли в качестве исходного материала с получением примера **97** (28 мг, выход: 22,6%).

MS m/z (ESI): 593,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 6,7, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,31 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 2,36 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 4H), 1,87 (q, J = 7,2 Гц, 5H), 1,70 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,52 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,43 (d, J = 2,9 Гц, 3H), 1,33 – 1,27 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 98

Этил-1-(3-(этоксиметил)-4-(3-(N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)сульфамоил)пиридин-2-ил)бензил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



Стадия 1

Получение 2-бром-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)пиридин-3-сульфонамида

15 Растворили 2-бромпиридин-3-сульфонилхлорид (1,0 г, 3,9 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл), добавляли пиридин (5 мл) и 3-метокси-5-метилпиразин-2-амин (542 мг, 3,9 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную жидкость выливали в 50 мл воды, значение pH доводили до 6 с помощью разбавленной соляной кислоты и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно

промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта, примера 98-1 (1,0 г, выход: 71,1%).

5 MS m/z (ESI): 358,9 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 2-бром-N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфонамида

10 Растворяли соединение 98-1 (1 г, 2,78 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл), добавляли пиридин (1 мл), смесь охлаждали до температуры 0°C и медленно добавляли по каплям бромметилметиловый эфир (365 мг, 2,92 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость медленно выливали в 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) 15 и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта, примера 98-2 (1 г, выход: 89%).

MS m/z (ESI): 403,0 [M+1]⁺.

20 Стадия 3

Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфонамида

25 Способ синтеза примера 98-3 аналогичен способу синтеза примера 6-5, соединение 98-2 применяли вместо соединения 6-4 с получением примера 98-3 (50 мг, выход: 39,7%).

MS m/z (ESI): 711,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамида

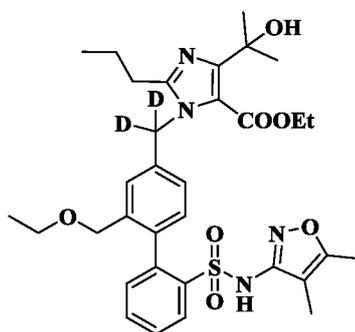
30 Способ синтеза примера 98 аналогичен способу синтеза примера 6, соединение 98-3 применяли вместо соединения 6-5 с получением примера 98 (20 мг, выход: 55 %).

MS m/z (ESI): 667,3 [M+1]⁺

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,11 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,64 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 1,68 (h, J = 7,4 Гц, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,19 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,98 – 0,92 (m, 5H).

Пример 99

Этилэтил-1-((2'-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-(1,1'-бифенил]-4-ил)метил-d2)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



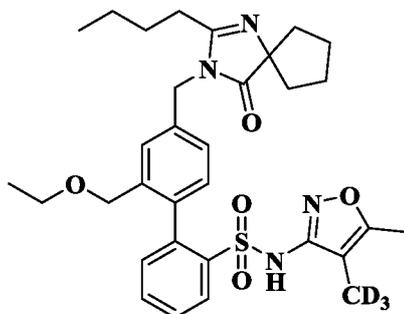
5 Способ синтеза соединения 99 аналогичен способу синтеза примера 1 с получением примера **99** (30 мг, выход: 66%).

MS m/z (ESI): 641,3 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (td, J = 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,46 (td, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (q, J = 1,1 Гц, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,70 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 4,31 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,71 (dtd, J = 15,1, 8,0, 7,1 Гц, 2H), 1,36 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 100

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-метил-4-(метил-d₃)изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



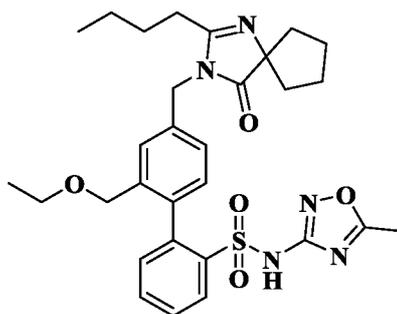
15 Способ синтеза примера **100** аналогичен способу синтеза примера 1, 5-метил-4-(дейтерированный метил)изоксазол-3-амин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **100** (6,8 мг, выход: 14,0 %).

20 MS m/z (ESI): 596,3 [M+1]⁺.

Пример 101

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

137



Способ синтеза примера **101** аналогичен способу синтеза примера **1**, 5-метил-3-амино-4-азаизоксазол применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **101** (7,0 мг, выход: 15,0%).

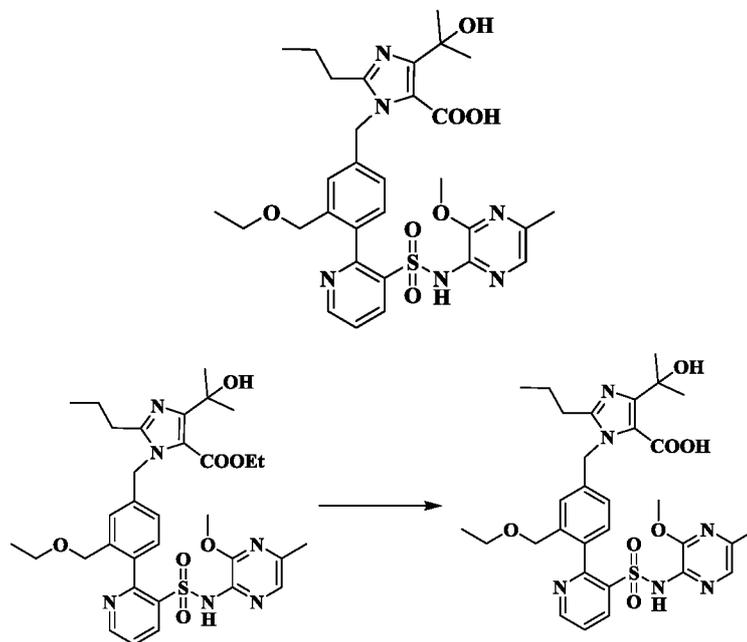
5 MS m/z (ESI): 580,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,14 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 6H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,82 (t, J = 7,2

10 Гц, 3H).

Пример 102

1-(3-(Этоксиметил)-4-(3-(N-(3-метокси-5-метилпиразин-2-ил)сульфамоил)пиридин-2-ил)бензил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота



15

98

102

Соединение **98** (100 мг, 0,15 ммоль) и NaOH (2 М, 1,5 мл) добавляли в тетрагидрофуран (10 мл). Реакционную жидкость перемешивали при температуре 25°C в течение 4 ч, добавляли 1 М HCl (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2), объединенные экстракты высушивали над Na₂SO₄, центрифугировали досуха и

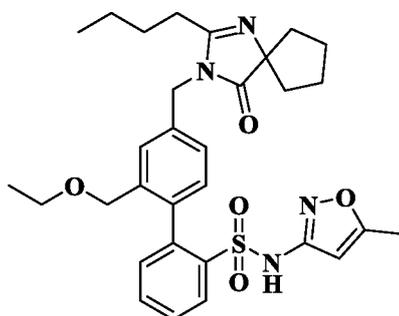
полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **102** (60 мг, выход: 63%).

MS m/z (ESI): 639,3 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,36 (dq, J = 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (dq, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,42 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,77 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,51 (d, J = 0,7 Гц, 3H), 1,73 (s, 6H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 1,01 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 103

10 4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



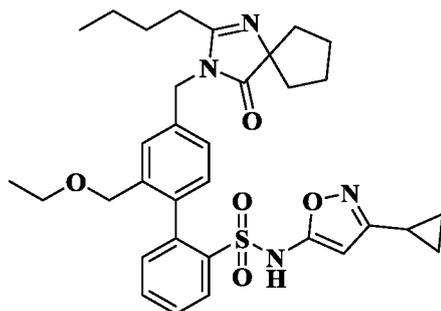
Способ синтеза примера **103** аналогичен способу синтеза примера **1**, 3-амино-5-метилизоксазол применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **103** (18,6 мг, выход: 15,2%).

MS m/z (ESI): 579,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,22 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,07 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,35 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 6H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,81 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 104

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



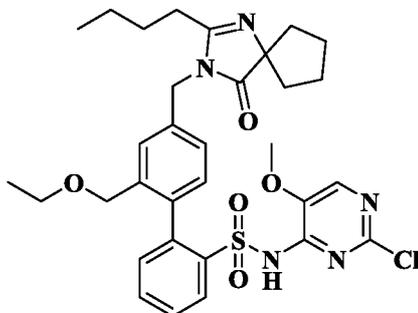
Способ синтеза примера **104** аналогичен способу синтеза примера **1**, (3-циклопропилизоксазол-5-ил)амин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **104** (18,4 мг, выход: 15,2%).

MS m/z (ESI): 605,3 [M+1]⁺.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,03 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 6H), 1,83 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,31 - 1,24 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,66 - 0,60
10 (m, 2H).

Пример 105

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(2-хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



15 Способ синтеза примера **105** аналогичен способу синтеза примера **1**, 2-хлор-4-амино-5-метоксипиримидин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **105** (26,6 мг, выход: 21,4 %).

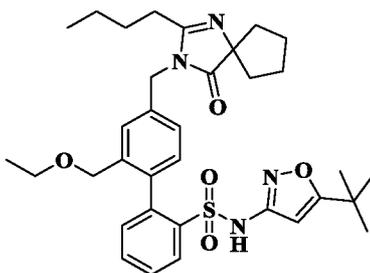
MS m/z (ESI): 640,2 [M+1]⁺.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,24 - 3,16 (m, 3H), 2,36 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,92 - 1,82 (s, 6H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,00 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,81 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 106

N-(5-(трет-Бутил)изоксазол-3-ил)-4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

25



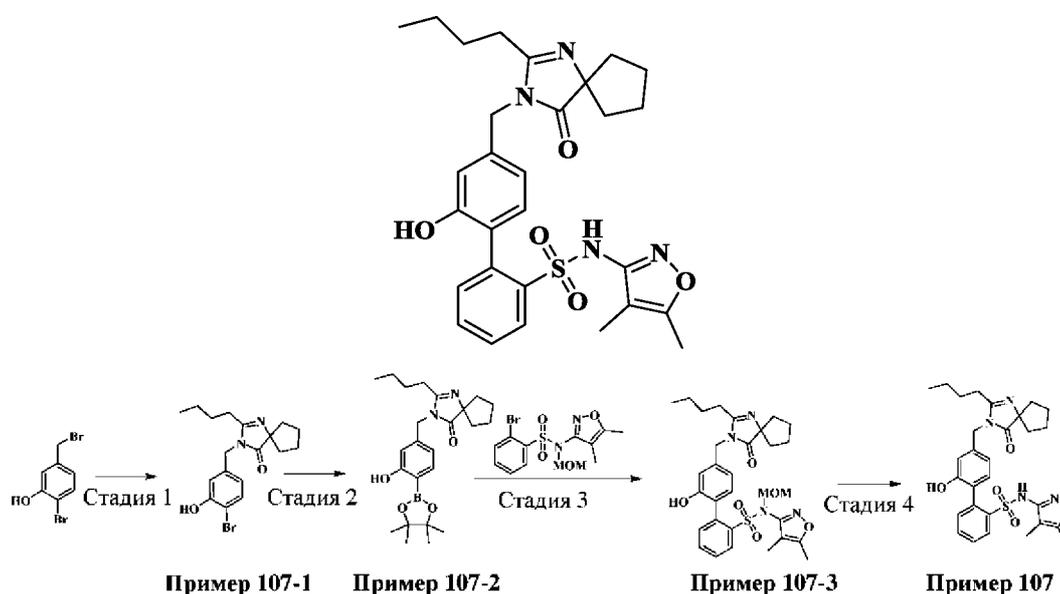
Способ синтеза соединения 106 аналогичен способу синтеза примера 1 с получением примера **106** (62 мг, выход: 66%).

MS m/z (ESI): 621,3 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,33 – 7,11 (m, 3H), 7,03 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,09 – 3,96 (m, 2H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 2,34 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,85 (d, J = 7,6 Гц, 4H), 1,70 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 1,50 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 1,31 – 1,25 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,80 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 107

10 4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

15 Получение 3-(4-бром-3-гидроксибензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она
 Основываясь на способе синтеза промежуточного соединения **2с**, применяли 2-бром-5-(бромметил)фенол и 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он в качестве исходных материалов с получением примера **107-1** (343 мг, выход: 45,3%).

MS m/z (ESI): 379,1 [M+1]⁺.

20 Стадия 2

Получение 2-бутил-3-(3-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она

Основываясь на способе синтеза промежуточного соединения **2d**, пример **107-1** и бис(пинаколато)дибор применяли в качестве исходных материалов с получением
 25 примера **107-2** (252 мг, выход: 65,6%).

MS m/z (ESI): 427,3 [M+1]⁺.

Стадия 3

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-гидрокси-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Основываясь на способе синтеза примера **12-1**, пример **107-2** применяли в качестве исходного материала с получением примера **107-3** (120 мг, выход: 45,6%).

5 MS m/z (ESI): 595,3 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

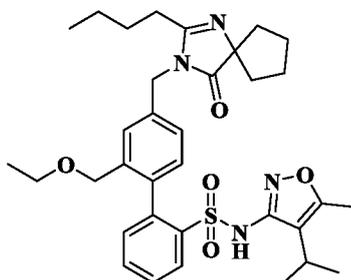
10 Основываясь на способе синтеза примера **12**, пример **107-3** применяли в качестве исходного материала с получением примера **107** (21 мг, выход: 24,6%).

MS m/z (ESI): 551,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,24 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,49 (dt, J = 26,6, 7,1 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,73 (t, J = 39,8 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,28 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (d, J = 6,9 Гц, 5H), 1,71 – 1,54 (m, 5H), 15 1,46 (dt, J = 15,2, 7,6 Гц, 2H), 1,29 – 1,17 (m, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 108

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(4-изопропил-5-метилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



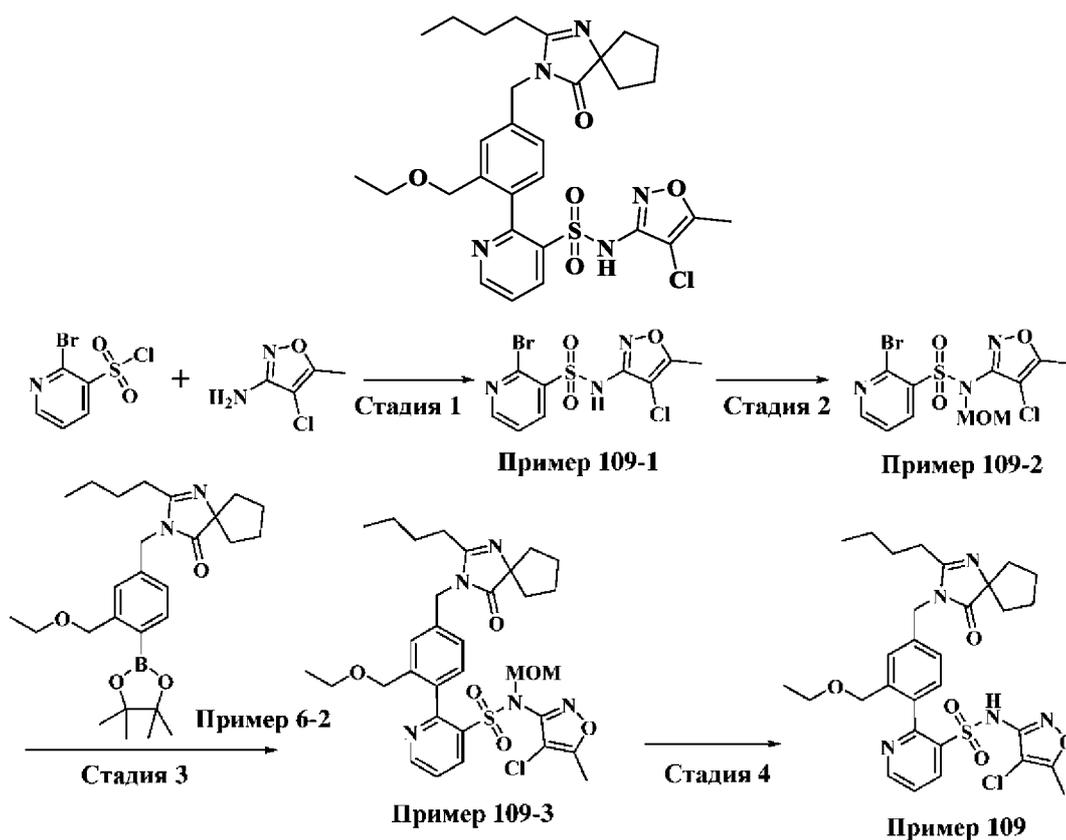
20 Способ синтеза примера **108** аналогичен способу синтеза примера **1**, 4-изопропил-5-метилизоксазол-3-амин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **108** (3,5 мг, выход: 5,4%).

MS m/z (ESI): 621,3[M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 25 6,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,03 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,37 - 2,33 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 6H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,07 - 1,00 (m, 9H), 0,83 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 109

30 2-(4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид



Стадия 1

Получение 2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамида

- 5 Растворяли 2-бромпиридин-3-сульфонилхлорид (1,0 г, 4,72 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл), добавляли пиридин (5 мл) и 4-хлор-5-метилизоксазол-3-амин (625 мг, 4,72 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную жидкость выливали в 50 мл воды, значение pH доводили до 6 с помощью разбавленной соляной кислоты и смесь экстрагировали
- 10 дихлорметаном (50 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением элюирующей системы В с получением указанного в заголовке продукта,
- 15 примера **109-1** (1,0 г, выход: 55,1%).

MS m/z (ESI): 351,9 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфонамида

- 20 Растворяли 2-бром-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид (600 мг, 1,95 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл), добавляли пиридин (770 мг, 9,74 ммоль), смесь охлаждали до температуры 0°C, медленно добавляли по каплям бромметилметилэтер (365 мг, 2,92 ммоль), смесь нагревали до комнатной

температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость медленно выливали в 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта, примера **109-2** (500 мг, выход: 72,9%).

MS m/z (ESI): 395,9 [M+1]⁺.

Стадия 3

10 Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)пиридин-3-сульфонамида

Способ синтеза примера **109-3** аналогичен способу синтеза примера **6-5**, соединение **109-2** применяли вместо соединения **6-4** с получением примера **109-3** (40 мг, выход: 15 35,7%).

MS m/z (ESI): 658,2 [M+1]⁺.

Стадия 4

Получение 2-(4-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамида

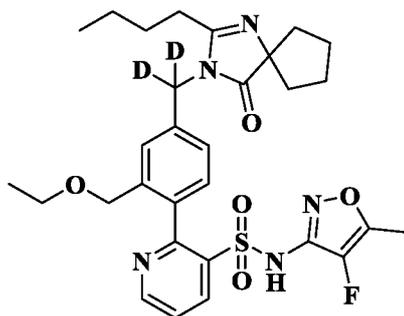
20 Способ синтеза примера **109** аналогичен способу синтеза примера **6**, соединение **109-3** применяли вместо соединения **6-5** с получением примера **109** (18,1 мг, выход: 48,2%).

MS m/z (ESI): 614,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 - 8,66 (m, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 6H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,00 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 110

30 2-(4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил-d₂)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-фтор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид



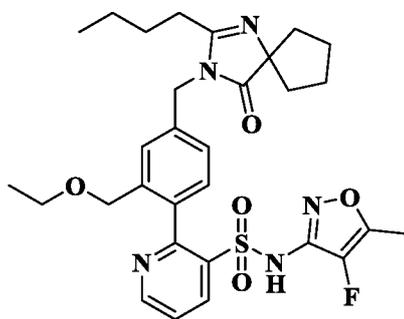
Способ синтеза примера 110 аналогичен способу синтеза примера 1, 4-фтор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 110 (19 мг, выход: 50,3%).

MS m/z (ESI): 600,3 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dt, J = 42,2, 21,0 Гц, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,22 (dd, J = 13,9, 7,0 Гц, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 1,71 (s, 2H), 1,52 (dt, J = 15,2, 7,5 Гц, 2H), 1,30 (dt, J = 14,7, 7,4 Гц, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 111

10 (2-(4-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2-(этоксиметил)фенил)-N-(4-фтор-5-метилизоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид



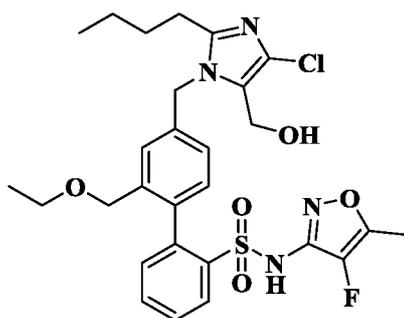
Способ синтеза примера 111 аналогичен способу синтеза примера 1, 4-фтор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 111 (29 мг, выход: 55,6%).

MS m/z (ESI): 598,3 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,54 (q, J = 1,1 Гц, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 5,00 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,55 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 6H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,60 (p, J = 7,1 Гц, 2H), 1,40 (dtd, J = 15,1, 7,9, 6,9 Гц, 2H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 0,91 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 112

15 4'-(2-Бутил-4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(4-фтор-5-метилизоксазол-3-ил)-(1,1'-бифенил)-2-сульфонамид



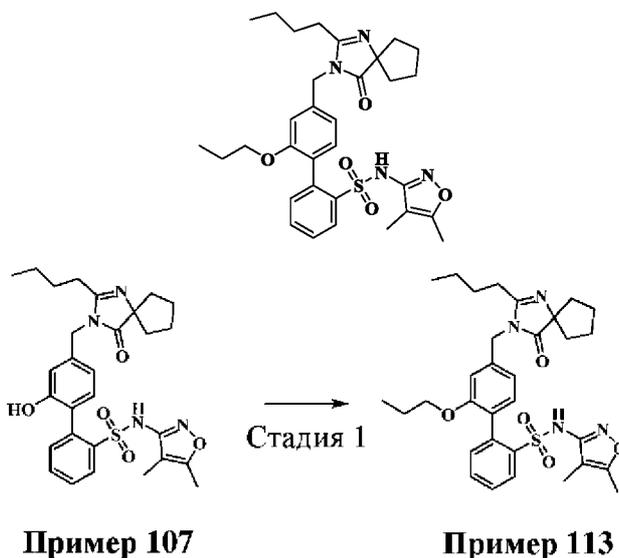
Способ синтеза примера 112 аналогичен способу синтеза примера 1, 4-фтор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 112 (25 мг, выход: 52,6%).

MS m/z (ESI): 591,2 [M+1]

5 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (td, J = 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,46 (td, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (dq, J = 1,8, 1,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (dt, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 5,09 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,71 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,57 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 113

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-пропокси-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



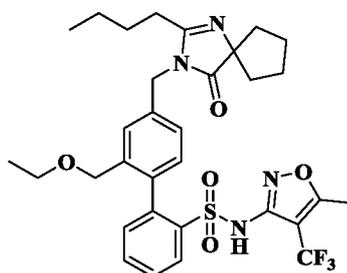
15
20
Пример 107 (100 мг, 0,18 ммоль) и карбонат калия (45 мг, 0,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в реакционную жидкость добавляли бромпропан (44 мг, 0,36 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную жидкость добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и очищали с получением примера 113 (52 мг, выход: 49,1%).

MS m/z (ESI): 593,3 [M+1]⁺.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,86 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,63 – 7,15 (m, 2H), 7,20 – 6,91 (m, 2H), 6,75 – 6,45 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 36,1, 7,0 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 25,0, 17,5 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,62 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,46 (dt, J = 15,2, 7,5 Гц, 2H), 1,22 (ddd, J = 20,5, 14,1, 6,6 Гц, 3H), 0,94 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 0,76 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 114

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-метил-4-(трифторметил)изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



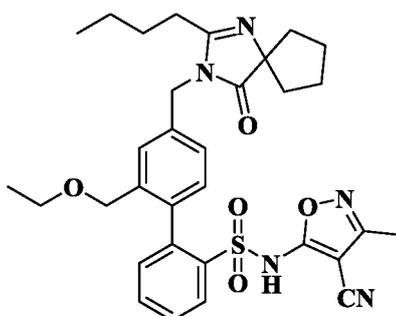
5 Способ синтеза примера 114 аналогичен способу синтеза примера 1, 5-метил-4-(трифторметил)изоксазол-3-амин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 114 (12,5 мг, выход: 8,6%).

MS m/z (ESI): 647,2[M+1]⁺.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,08 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,98 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 6H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,34 - 1,28 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 115

15 4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-циано-3-метилизоксазол-5-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



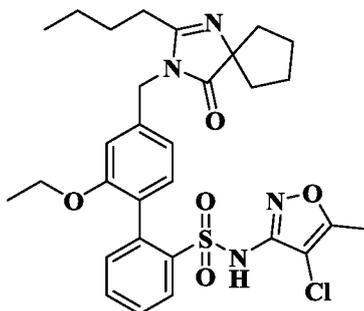
20 Способ синтеза примера 115 аналогичен способу синтеза примера 1, 5-амино-3-метилизоксазол-4-карбонитрил применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 115 (5,1 мг, выход: 6,6%).

MS m/z (ESI): 604,2 [M+1]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 - 7,05 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,08 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,96 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,35 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 6H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,55 - 1,48 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,83 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 116

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-этокси-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



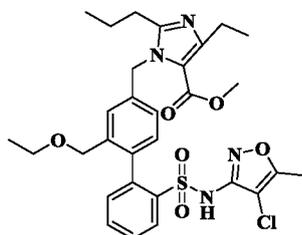
Способ синтеза примера 116 аналогичен способу синтеза примера 113, йодистый этил применяли вместо йодистый пропила с получением примера 116 (27,0 мг, выход: 34,5%).

MS m/z (ESI): 599,0 [M+1]⁺.

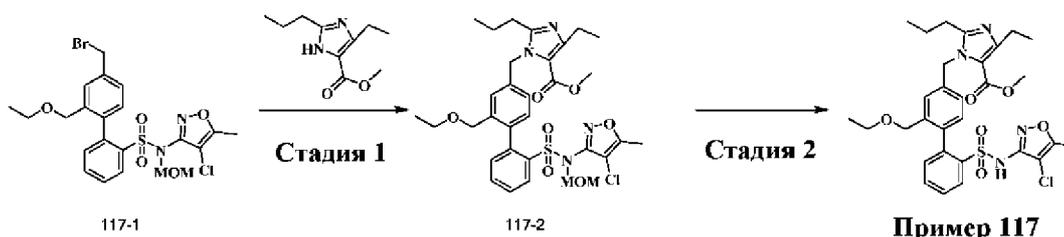
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,91 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,20 - 6,97 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 2,38 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 6H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 117

Метил-1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат



15



Пример 117-1 (300 мг, 0,55 ммоль) (см. патентный документ WO 2010114801A1 в отношении способа получения) растворяли в ацетонитриле (15 мл), добавляли метил-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилат (108 мг, 0,55 ммоль) и карбонат калия (160 мг, 1,1 ммоль) и реакционную жидкость нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 117-2 (300 мг, выход: 82,5%).

MS m/z (ESI): 659,2 [M+1]⁺.

Стадия 2

20

Получение метил-1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоксилата

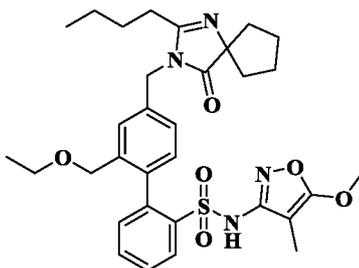
5 Пример 117-2 (300 мг, 0,46 ммоль) растворяли в смеси 4 М HCl/диоксан (5 мл) и реакционную жидкость нагревали до температуры 70°C в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали и неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 117 (200 мг, выход: 71,4%).

MS m/z (ESI): 615,2 [M+1]⁺.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (td, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (dq, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (dq, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,43 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,99 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,71 (dtd, J = 15,1, 8,0, 7,1 Гц, 2H), 1,37 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 118

15 4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-2'-(этоксиметил)-N-(5-метокси-4-метилизоксазол-3-ил)-(1,1'-бифенил)-2-сульфонамид



20 Способ синтеза примера 118 аналогичен способу синтеза примера 1, 5-метокси-4-метилизоксазол-3-амин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 118 (11,5 мг, выход: 8,3%).

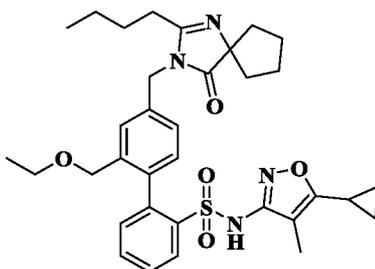
MS m/z (ESI): 609,3 [M+1]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,03 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 2,35 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 6H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 119

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(5-циклопропил-4-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

149



Способ синтеза примера **119** аналогичен способу синтеза примера **1**, 5-циклопропил-4-метилизоксазол-3-амин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера **119** (13,2 мг, выход: 9,6%).

5 MS m/z (ESI): 619,3 [M+1]⁺.

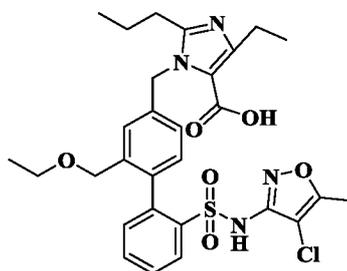
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 8H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,89 - 0,86 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 0,77 - 0,74 (m, 2H).

10

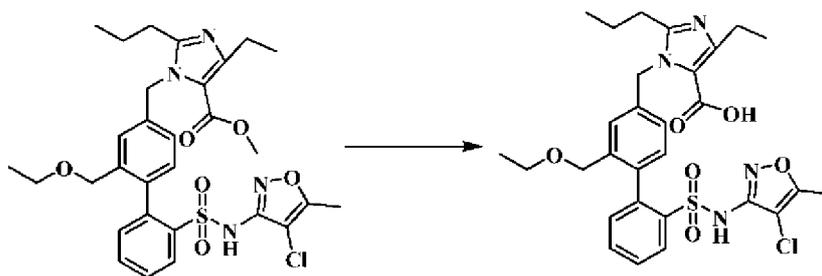
Пример 120

Метил-1-((2'-(N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)-2-(этоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-этил-2-пропил-1H-имидазол-5-карбоновая

КИСЛОТА



15



Пример 117

Пример 120

Соединение **117** (100 мг, 0,16 ммоль) и NaOH (2 М, 1,5 мл) добавляли в тетрагидрофуран (10 мл). Реакционную жидкость перемешивали при температуре 25°C в течение 4 ч, добавляли 1 М HCl (10 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2), объединенные экстракты высушивали над Na₂SO₄, центрифугировали досуха и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **120** (60 мг, выход: 61%).

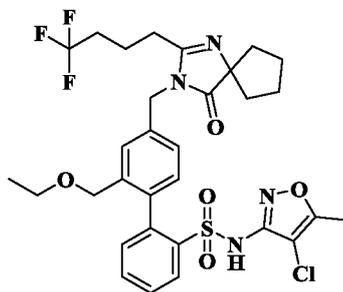
20

MS m/z (ESI): 601,2 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (td, J = 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,46 (td, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (dq, J = 1,8, 1,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (dt, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,42 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,96 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,58 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,71 (dtd, J = 15,1, 8,0, 7,1 Гц, 2H), 1,37 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 121

10 N-(4-Хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(этоксиметил)-4'-(4-окси-2-(4,4,4-трифторбутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



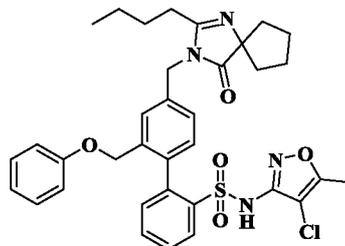
Способ синтеза примера 121 аналогичен способу синтеза примера 1, 4-хлор-5-метилизоксазоламин применяли вместо 4,5-диметилизоксазоламина с получением примера 121 (27 мг, выход: 51,5%).

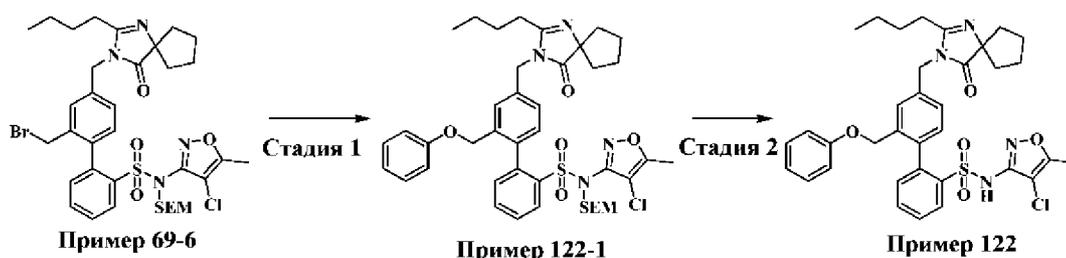
15 MS: m/z (ESI): 667,2 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (td, J = 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (dq, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,00 (t, J = 1,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,58 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 2,70 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,34 (qt, J = 9,0, 7,1 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 6H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,74 (p, J = 7,1 Гц, 2H), 1,19 (t, J = 8,0 Гц, 3H).

Пример 122

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(феноксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид





Стадия 1

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(феноксиметил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Соединение 69-6 (60 мг, 0,077 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (3 мл), добавляли фенол (22 мг, 0,231 ммоль) и карбонат цезия (75 мг, 0,231 ммоль) и смесь нагревали до температуры 50°C в течение 2 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта **122-1** (60 мг, выход: 98,3%).

MS: m/z (ESI): 791,3 [M+1]

15 Стадия 2

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-3-ил)метил)-N-(4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)-2'-(феноксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

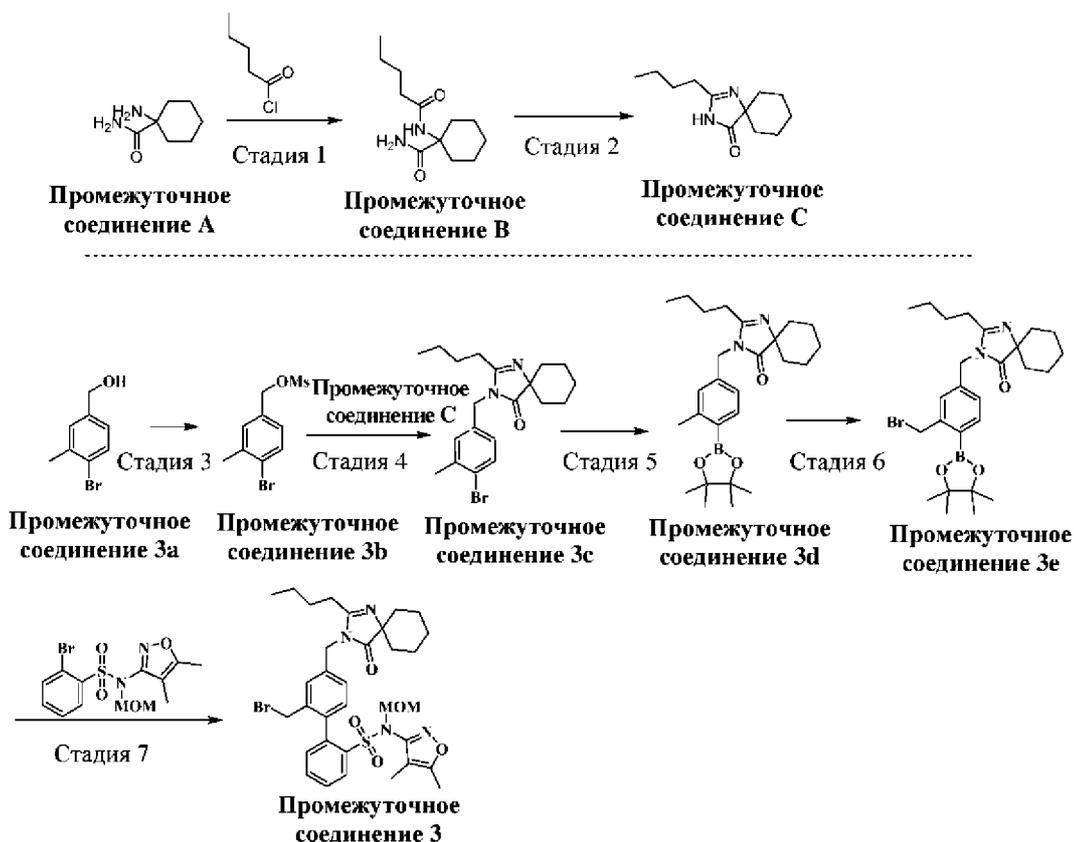
Способ синтеза соединения **122** аналогичен способу синтеза примера **12**, соединение **122-1** применяли в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения, примера **122** (30,3 мг, выход: 60,1%).

MS m/z (ESI): 661,2[M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,70 (br s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 3H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,73 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,51 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 6H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 3

2'-(Бромметил)-4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1. Получение 1-пентамидоциклогексан-1-карбоксамид

Валерилхлорид (7,2 г, 60 ммоль) и триэтиламин (17 мл, 120 ммоль) добавляли в раствор 1-аминоциклогексанкарбоксамид (8,0 г, 56 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при охлаждении на ледяной бане и обеспечивали протекание реакции в течение 1 ч при охлаждении на ледяной бане при перемешивании. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали ДХМ (80 мл × 3). Органический слой высушивали над $MgSO_4$. После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали целевой продукт 1-пентамидоциклогексан-1-карбоксамид (12 г, выход: 94,3%).

MS m/z (ESI): 227,1 $[M+1]^+$.

Стадия 2. Получение 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,5]дец-1-ен-4-она

Медленно добавляли гидроксид натрия (10 М, 50 мл) в раствор промежуточного соединения В (12,0 г, 53 ммоль) в метаноле (80 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре $60^\circ C$ в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли воду (30 мл) и дихлорметан (60 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, промежуточного соединения С (8 г, выход: 70,2%).

MS m/z (ESI): 209,1 $[M+1]^+$.

Стадия 3. Получение 4-бром-3-метилбензилметансульфоната

Растворяли (4-бром-3-метилфенил)метанол (2,0 г, 10,0 ммоль) и триэтиламин (1,4 г, 11,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли метилсульфонилхлорид (1,24 г, 11,0 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции.

5 Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 4-бром-3-метилбензилметансульфоната (2,6 г, выход: 93,5%).

MS m/z (ESI): 278,9 [M+1]⁺.

10 Стадия 4. Получение 3-(4-бром-3-метилбензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-она

В раствор промежуточного соединения 3b (2,0 г, 7,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при охлаждении на ледяной бане добавляли гидрид натрия (0,34 г, 8,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане

15 в течение 1 ч. Добавляли 2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-4-он (1,7 г, 8,2 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат)

20 с получением целевого продукта, 3-(4-бром-3-метилбензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-она (2,3 г, выход: 82,1%).

MS m/z (ESI): 391,1 [M+1]⁺.

Стадия 5. Получение 2-бутил-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-она

25 Промежуточное соединение 3c (2,07 г, 5,3 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,6 г, 6,4 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (42 мг, 0,05 ммоль) и ацетат калия (1,1 г, 10,6 ммоль) растворяли в диоксане (35 мл) и реакционную жидкость перемешивали при температуре 80°C в защитной атмосфере азота в течение 16 ч. Добавляли воду и

30 дихлорметан (50 мл × 2) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 2-бутил-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-она (1,8 г, выход: 77,6%).

35 MS m/z (ESI): 439,3 [M+1]⁺.

Стадия 6. Получение 3-(3-(бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-она

В раствор промежуточного соединения 3d (1,55 г, 3,5 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при охлаждении на ледяной бане добавляли N-бромсукцинимид (0,75 г, 4,2 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан (3 x 20 мл) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, 3-(3-(бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-4-она (1,62 г, выход: 88,5%).

MS m/z (ESI): 517,2 [M+1]⁺.

Стадия 7. Получение 2'-(бромметил)-4'-(((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

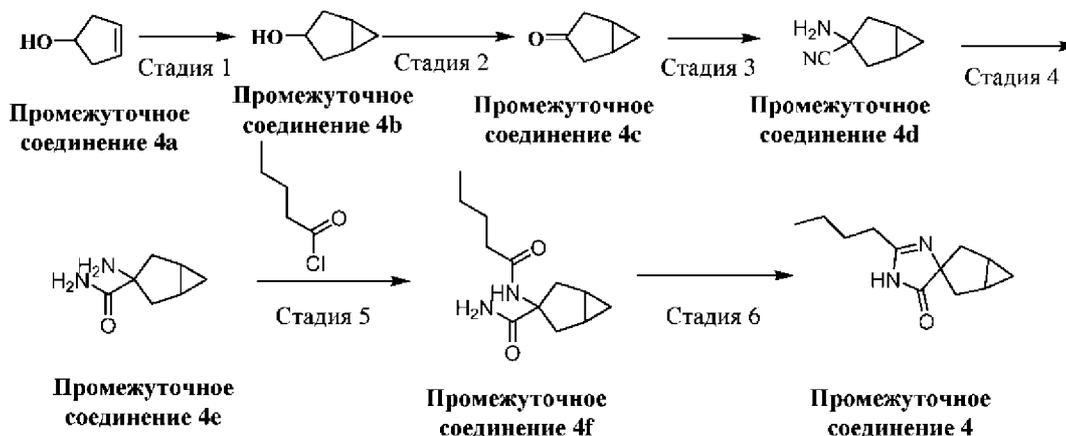
Промежуточное соединение 3e (100 мг, 0,19 ммоль), (2-(N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)сульфамоил)фенил)бороновую кислоту (75 мг, 0,2 ммоль) (см. патентный документ WO 2010135350A2 в отношении способа получения), комплекс дихлорметана и дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (16 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (291 мг, 0,9 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), реакционную жидкость перемешивали при температуре 100°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл x 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением промежуточного соединения 3 (110 мг, выход: 83%).

MS m/z (ESI): 685,2 [M+1]⁺.

25

Промежуточное соединение 4

2'-Бутилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-5'(1'H)-он



Стадия 1. Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-ола

Растворяли циклопент-3-ен-1-ол (2 г, 24 ммоль) в 200 мл дихлорметана в защитной атмосфере азота при охлаждении на ледяной бане, добавляли диэтилцинк (5,9 г, 48 ммоль) и диодметан (12,7 мл, 48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали ДХМ (80 мл × 3). Органический слой высушивали над MgSO₄. После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали целевой продукт, промежуточное соединение 4b (2 г, выход: 86%).

MS m/z (ESI): 99,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-она

Промежуточное соединение 4b (2,0 г, 20 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл), медленно добавляли реагент Десса-Мартина (10 г, 24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 3 ч. Добавляли воду (30 мл) и дихлорметан (30 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, промежуточного соединения 4c (1,7 г, выход: 87%).

MS m/z (ESI): 97,1 [M+1]⁺.

Стадия 3. Получение 3-аминобицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрила

Промежуточное соединение 4c (1,7 г, 17,7 ммоль) и хлорид аммония (1,42 г, 26,5 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и воде (25 мл), добавляли цианид калия (1,73 г, 26,5 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, промежуточного соединения 4d (1,5 г, выход: 69,4%).

MS m/z (ESI): 123,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. Получение 3-аминобицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамиды

В раствор промежуточного соединения 4d (1,5 г, 12,3 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при охлаждении на ледяной бане добавляли серную кислоту (5 мл) и реакционную жидкость перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 3 ч. Добавляли воду и дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, промежуточного соединения 4e (1,6 г, выход: 93%).

MS m/z (ESI): 141,1 [M+1]⁺.

Стадия 5. Получение 3-пентаамидобицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамиды

В раствор промежуточного соединения 4e (1,6 г, 11,4 ммоль) в 30 мл дихлорметана при охлаждении на ледяной бане добавляли валерилхлорид (1,5 г, 12,55 ммоль) и триэтиламин (2,8 мл, 22,8 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли 50 мл
 5 воды и смесь экстрагировали ДХМ (80 мл × 3). Органический слой высушивали над MgSO₄. После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали целевой продукт, промежуточное соединение 4f (2,3 г, выход: 89,8%).

MS m/z (ESI): 225,1 [M+1]⁺.

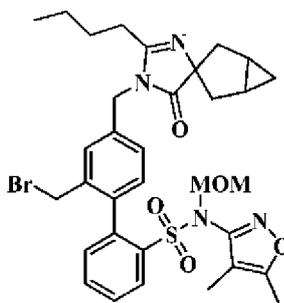
Стадия 6. Получение 2'-бутилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-5'(1'H)-она

10 В раствор промежуточного соединения 4f (2,3 г, 10,25 ммоль) в метаноле (40 мл) медленно добавляли гидроксид натрия (10 М, 30 мл) и реакционную жидкость перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч. Добавляли воду (30 мл) и дихлорметан (60 мл × 3) для экстракции. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью
 15 колонки (система петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта, промежуточного соединения 4 (1,3 г, выход: 61,3%).

MS m/z (ESI): 207,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,37 (dd, J = 14,7, 4,0 Гц, 2H), 2,09 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 1,68 (p, J = 7,6 Гц, 2H), 1,53 (dt, J = 8,5, 4,1 Гц, 2H),
 20 1,33 (dt, J = 14,6, 7,4 Гц, 2H), 0,99 – 0,81 (m, 4H), 0,60 (td, J = 8,3, 4,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 5



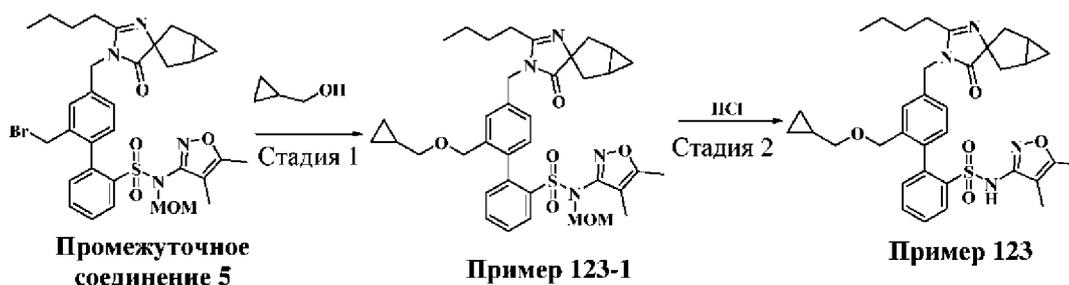
Промежуточное соединение 5

Способ синтеза **промежуточного соединения 5** аналогичен способу синтеза стадий с 4 по 7 **промежуточного соединения 3**, 2'-бутилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-5'(1'H)-он применяли вместо 2-бутил-1,3-дiazаспиро-[4,5]дец-1-ен-4-она с
 25 получением **промежуточного соединения 5** (2 г), выход: 65,8%.

MS m/z (ESI): 683,2 [M+1]⁺.

Пример 123

30 4'-((2'-Бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Циклопропилметанол (46 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 5** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **123-1** (70 мг, выход: 80,6%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 675,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

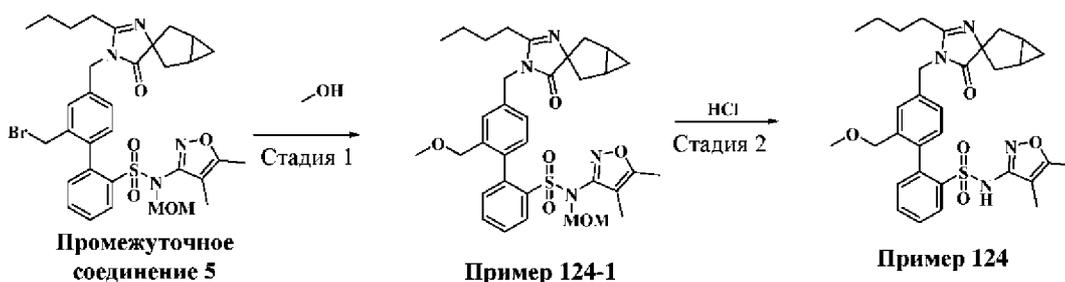
Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **123-1** (70 мг, 0,104 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **123** (30 мг), выход: 45,8%.

MS m/z (ESI): 631,2 [M+1]⁺.

Пример 124

4'-((2'-Бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N,2'-бис(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-

5 сульфонида

Метанол (20,5 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли промежуточное соединение 5 (88 мг, 0,128 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера 124-1 (65 мг, выход: 79,6%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 635,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-

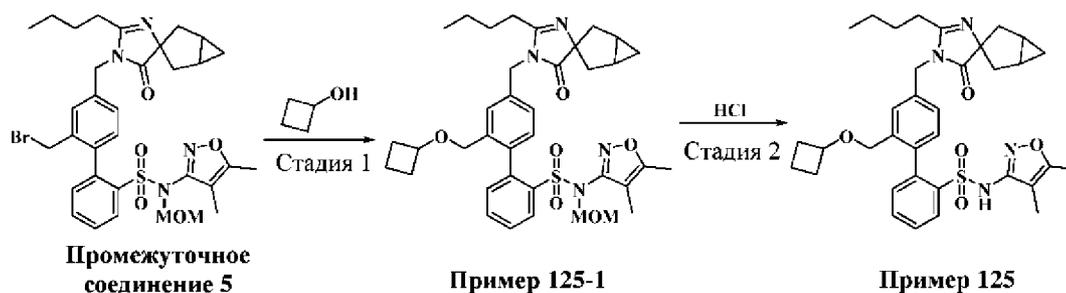
20 сульфонида

Пример 124-1 (65 мг, 0,102 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера 124 (38 мг), выход: 62,8%.

MS m/z (ESI): 591,2 [M+1]⁺.

Пример 125

4'-((2'-Бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-(циклобутоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонида



Стадия 1

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-(циклобутаноксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Циклобутанол (46 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 5** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **125-1** (70 мг, выход: 80,6%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 675,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

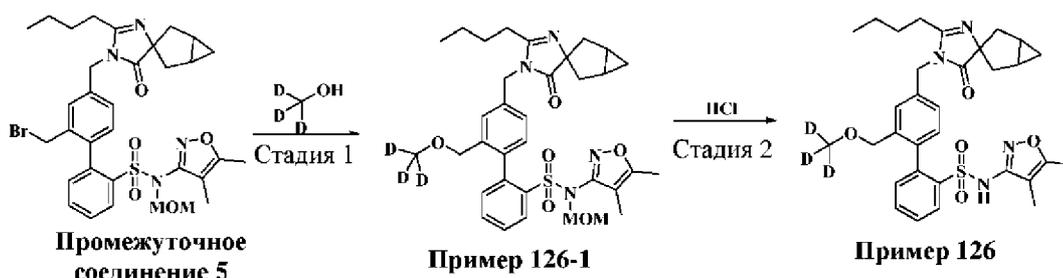
Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-(циклобутаноксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **125-1** (70 мг, 0,104 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **125** (40 мг), выход: 61,2%.

MS m/z (ESI): 631,2 [M+1]⁺.

Пример 126

4'-((2'-Бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(дейтерированный метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-((метокси-d3)метил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Дейтерированный метанол (22,5 мг, 0,644 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (26 мг, 60 мас.%, 0,644 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 5** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **126-1** (65 мг, выход: 79,3%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 638,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(дейтерометоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **126-1** (65 мг, 0,102 ммоль) растворяли в 4 M растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **126** (42 мг), выход: 69,4%.

MS m/z (ESI): 594,2 [M+1]⁺.

Пример 127

4'-((2'-Бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Циклопропанол (36 мг, 0,64 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (24 мг, 60 мас.%, 0,64 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 5** (87,5 мг, 0,128 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **127-1** (60 мг, выход: 70,9%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 661,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **127-1** (60 мг, 0,91 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **127** (37 мг), выход: 66,1%.

MS m/z (ESI): 617,2 [M+1]⁺.

Пример 128

4'-((2'-Бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(изопропоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(изопропоксиметил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-

5 бифенил]-2-сульфонамида

Изопропанол (38,5 мг, 0,64 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (24 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 5** (87,5 мг, 0,128 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **128-1** (65 мг, выход: 76,6%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 663,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

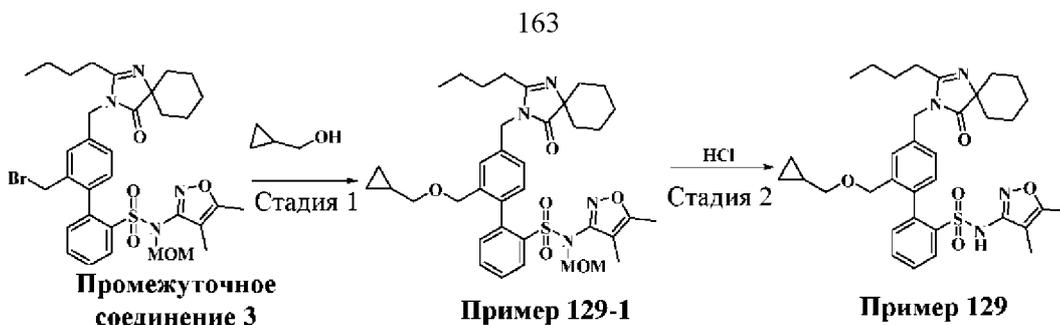
Получение 4'-((2'-бутил-5'-оксопирроло[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-имидазол]-1'(5'H)-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-2'-(изопропоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **128-1** (65 мг, 0,098 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **128** (43 мг), выход: 70,8%.

MS m/z (ESI): 619,2 [M+1]⁺.

Пример 129

4'-((2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Циклопропилметанол (46 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 3** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **129-1** (70 мг, выход: 80,6%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 677,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

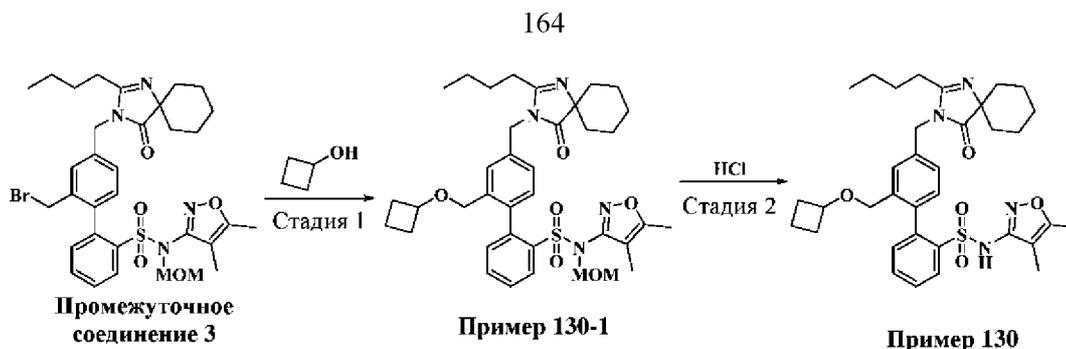
Получение 4'-((2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-((циклопропилметокси)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **129-1** (70 мг, 0,103 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **129** (35,5 мг), выход: 54,2%.

MS m/z (ESI): 633,3 [M+1]⁺.

Пример 130

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклобутоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклобутаноксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Циклобутанол (46 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 3** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **130-1** (70 мг, выход: 80,6%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 677,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

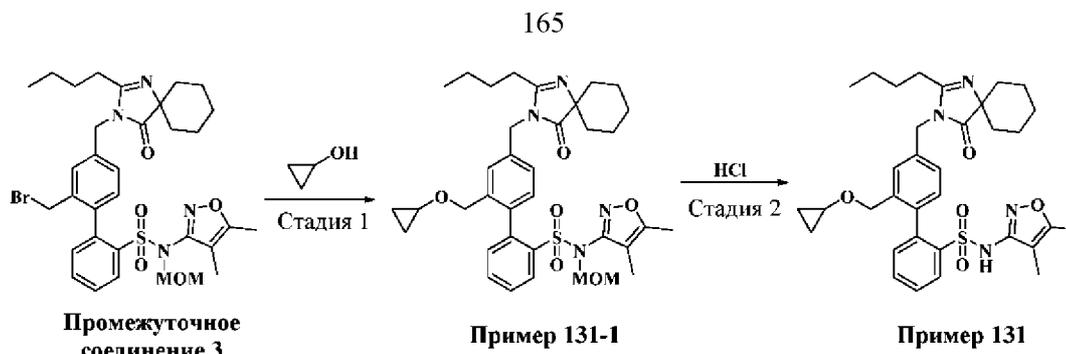
Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклобутаноксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **130-1** (70 мг, 0,103 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **130** (35,5 мг), выход: 54,3%.

MS m/z (ESI): 633,3 [M+1]⁺.

Пример 131

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Циклопропанол (37 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 3** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **131-1** (65 мг, выход: 75,8%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 663,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

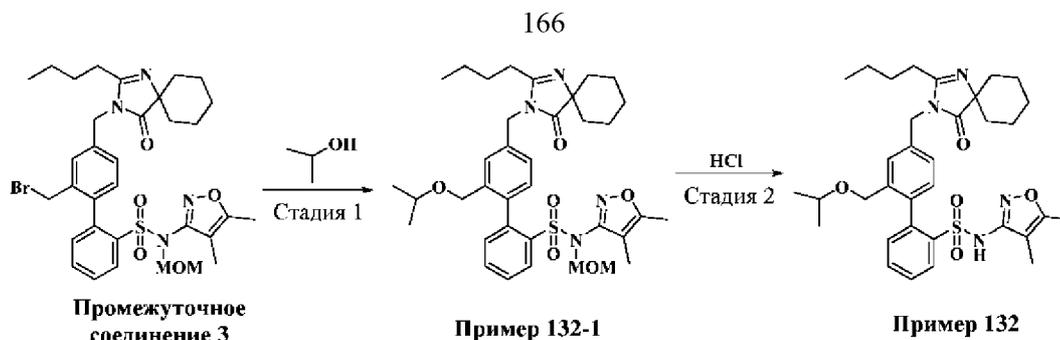
Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(циклопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **131-1** (65 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **131** (35 мг), выход: 57,7%.

MS m/z (ESI): 619,3 [M+1]⁺.

Пример 132

4'-(2-Бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(изопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид



Стадия 1

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(изопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-N-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Изопропанол (39 мг, 0,642 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли гидрид натрия (25 мг, 60 мас.%, 0,642 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли **промежуточное соединение 3** (88 мг, 0,129 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость выливали в 30 мл ледяной воды и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением примера **132-1** (65 мг, выход: 76,2%), который применяли непосредственно в следующей реакции.

MS m/z (ESI): 665,3 [M+1]⁺.

Стадия 2

Получение 4'-(2-бутил-4-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-1-ен-3-ил)метил)-2'-(изопропоксиметил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамида

Пример **132-1** (65 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлористого водорода в диоксане (4 мл), нагревали до температуры 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением примера **132** (40 мг), выход: 65,9%.

MS m/z (ESI): 621,3 [M+1]⁺.

Биологическое тестирование и оценка

Настоящее изобретение будет дополнительно описано и объяснено ниже в рамках примеров испытаний, однако эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

1. Экспериментальное исследование функции клеток

Пример испытаний 1. Определение влияния соединений по настоящему изобретению на кальциевый ток в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы AT1

1. Цель эксперимента

5 Антагонистическое влияние тестируемых соединений на активность клеток НЕК293-AT1

2. Приборы и реактивы для проведения эксперимента

2.1 Приборы:

384-луночный тестовый планшет (Corning: 3764);

10 384-луночный планшет Echo для соединений (Labcyte: LP-0200);

384-луночный планшет для соединений (PE: 6008590);

наконечник Bravo (Agilent: 10734-202);

наконечник FLIPR (Molecular Device: 9000-0764);

планшет-ридер FLIPR Tetra (Molecular Device);

15 рабочая станция для пипетирования Bravo (Agilent);

ECHO 550 (LABCYTE);

дозатор жидкостей Multidrop Combi (ThermoFisher).

2.2. Реактивы:

20 DMEM (англ. Dulbecco modified Eagle's medium – модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) с высоким содержанием глюкозы (Gibco: 12100);

фетальная бычья сыворотка (Biosera: FB-1058/500);

P/S (Biosera: XC-A4122);

5X Matrigel (Corning: 354230);

25 HBSS (англ. Hanks' balanced salt solution – сбалансированный солевой раствор Хэнкса) (Sigma: H1387);

HEPES (англ. N-2-hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulphonic acid – N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) (Invitrogen: 15630080);

Fluo-8 AM (AAT Bioquest: 21080);

пробенецид (Sigma: P8761);

30 плюроник F-127 (Sigma: P2443-250G);

ангиотензин III TFA (MCE: HY-113035A);

ирбесартан (MCE: HY-B0202);

1000X Fluo-8 AM (2 mM): Fluo-8 AM растворяли в ДМСО, смесь встряхивали в течение 1 - 2 мин, упаковывали порциями и хранили при температуре -20°C;

35 полная культуральная среда: DMEM + 10% FBS + 1X P/S;

среда для посева клеток: DMEM + 10% FBS + 1X PS;

буфер 1 для эксперимента: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 1 mM пробенецида + 0,025% плюроник F-127;

буфер 2 для эксперимента: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 0,075% плюроник F-127; 1X Matrigel: 5X Matrigel разбавляли DMEM;

5 клеточная линия: HDB HEK293-AT1.

3. Способ проведения эксперимента

1) Клеточную линию HEK293-AT1 культивировали в полной культуральной среде при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂ до степени конfluenceности 70% - 90%.

10 2) 384-луночный планшет для клеток покрывали 1X Matrigel из расчета 5 мкл/лунку при комнатной температуре в течение 10 - 30 мин.

3) Клетки расщепляли и ресуспендировали в среде для посева клеток, проводили инокуляцию из расчета 8000 клеток/лунку/20 мкл в 384-луночном планшете для культивирования клеток и клетки культивировали при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 24 ч.

15 4) Планшет для культивирования клеток извлекали из CO₂-инкубатора и уравнивали при комнатной температуре в течение 10 мин.

5) Отбирали 1000X Fluo-8 AM и разводили до 1X Fluo-8 AM буфером 1 для эксперимента, уравновешенным до комнатной температуры, с концентрацией 2 мкМ.

20 6) Культуральную среду удаляли из планшета для культивирования клеток, в каждую лунку добавляли по 20 мкл 1X Fluo-8 AM, смесь центрифугировали при 300 об/мин в течение 60 секунд при комнатной температуре и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 1 ч.

7) Готовили соединение положительного контроля и рабочий раствор (3X) тестируемого соединения:

25 ① устройство Bravo использовали для разбавления соединения с получением 11 значений концентрации на 384-луночном планшете Echo для соединений (LABCYTE: LP-0200);

30 ② устройство ECHO использовали для переноса 90 нл соединения в каждую лунку (концентрация соединений для хранения была такой, что наибольшее значение концентрации составляло 10 мМ) 384-луночного планшета для соединений (PE: 6008590);

③ Multidrop Combi использовали для добавления 30 мкл буфера 2 для эксперимента в 384-луночный планшет для соединений (PE: 6008590), соединение положительного контроля и тестируемое соединение разбавляли до 30 мкМ (3X) и хранили при комнатной температуре до применения.

35 8) FLIPR Tetra использовали для добавления 10 мкл разбавленного 3X соединения в экспериментальную лунку соответствующего 384-луночного планшета для клеток, соединение и клетки инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем

добавляли 10 мкл разбавленного 4X агониста, показания считывали и собирали одновременно.

4. Способ обработки экспериментальных данных

5 FLIPR Tetra применяли для считывания и сбора значения сигнала флуоресценции (RFU (англ. Relative Fluorescence Unit – относительная единица флуоресценции)). Максимальное значение RFU применяли для расчета данных по проценту активации на основе результатов экспериментальных групп низкого контроля (контроль ДМСО) и высокого контроля (положительный контроль, 100 нМ соединения) {уровень активации, % = (RFUобразца - RFУнизкого контроля) / (RFУвысокого контроля - RFУнизкого контроля) × 100}. Концентрация тестируемого соединения представляла собой 11 значений концентрации после разбавления реакционной системы в 3 раза в диапазоне от 10 мкМ до 0,17 нМ. XLFit использовали для подгонки уровня активации в процентах и данных концентрации по 11 точкам к параметрической нелинейной логистической формуле для расчета значения IC₅₀ соединения.

15 5. Результаты эксперимента

Таблица 1. Значения IC₅₀ соединений по отношению к кальциевому току в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы AT1

No.	IC ₅₀ (нМ)
Пример 13	10,0
Пример 14	6,9
Пример 44	6,2
Пример 45	3,2
Пример 46	3,9
Пример 49	7,2
Пример 52	8,6
Пример 53	9,1
Пример 55	3,7
Пример 65	4,4
Пример 68	8,8
Пример 72	6,1
Пример 85	5,2
Пример 86	2,2
Пример 87	9,6

6. Заключение по итогам эксперимента

20 Из данных таблицы можно видеть, что иллюстративные соединения, показанные в настоящем изобретении, демонстрируют хорошие антагонистические эффекты в

эксперименте по определению влияния на кальциевый ток в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы AT1.

Пример испытаний 2. Определение влияния соединений по настоящему изобретению на кальциевый ток в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы

5 **ETA**

1. Цель эксперимента

Антагонистическое влияние тестируемых соединений на активность клеток HEK293-ETA

2. Приборы и реактивы для проведения эксперимента

10 2.1 Приборы:

384-луночный тестовый планшет (Corning: 3764);

384-луночный планшет Echo для соединений (Labcyte: LP-0200);

384-луночный планшет для соединений (PE: 6008590);

наконечник Bravo (Agilent: 10734-202);

15 наконечник FLIPR (Molecular Device: 9000-0764)

планшет-ридер FLIPR Tetra (Molecular Device);

рабочие станции для пипетирования Bravo (Agilent) и ECHO 550 (LABCYTE);

дозатор жидкостей Multidrop Combi (ThermoFisher).

2.2. Реактивы:

20 DMEM с высоким содержанием глюкозы (Gibco: 12100);

фетальная бычья сыворотка (Biosera: FB-1058/500);

P/S (Biosera: XC-A4122);

5X Matrigel (Corning: 354230);

HBSS (Sigma: H1387);

25 HEPES (Invitrogen: 15630080);

Fluo-8 AM (AAT Bioquest: 21080);

пробенецид (Sigma: P8761);

плюроник F-127 (Sigma: P2443-250G);

эндотелин 1 (MCE: HY-P0202);

30 зиботентан (MCE: HY-10088);

1000X Fluo-8 AM (2 mM): Fluo-8 AM растворяли в ДМСО, смесь встряхивали в течение 1 - 2 мин, упаковывали порциями и хранили при температуре -20°C;

полная культуральная среда: DMEM + 10% FBS + 1X P/S;

среда для посева клеток: DMEM + 10% FBS + 1X PS;

35 буфер 1 для эксперимента: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 1 mM пробенецида + 0,025% плюроник F-127;

буфер 2 для эксперимента: 1X HBSS + 20 mM HEPES + 0,075% плюроник F-127; 1X Matrigel: 5X Matrigel разбавляли с помощью DMEM;

клеточная линия: HDB HEK293-ETA.

3. Способ проведения эксперимента

5 1) Клеточную линию HEK293-ETA культивировали в полной культуральной среде при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂ до степени конfluenceности 70% - 90%.

2) 384-луночный планшет для клеток покрывали 1X Matrigel из расчета 5 мкл/лунку при комнатной температуре в течение 10 - 30 мин.

10 3) Клетки расщепляли и ресуспендировали в среде для посева клеток, проводили инокуляцию из расчета 8000 клеток/лунку/20 мкл в 384-луночном планшете для культивирования клеток и клетки культивировали при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 24 ч.

4) Планшет для культивирования клеток извлекали из CO₂-инкубатора и уравнивали при комнатной температуре в течение 10 мин.

15 5) Отбирали 1000X Fluo-8 AM и разводили до 1X Fluo-8 AM буфером 1 для эксперимента, уравновешенным до комнатной температуры, с концентрацией 2 мкМ.

20 6) Культуральную среду удаляли из планшета для культивирования клеток, в каждую лунку добавляли по 20 мкл 1X Fluo-8 AM, смесь центрифугировали при 300 об/мин в течение 60 секунд при комнатной температуре и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 1 ч.

7) Готовили соединение положительного контроля и рабочий раствор (3X) тестируемого соединения:

25 ① устройство Bravo использовали для разбавления соединения с получением 11 значений концентрации на 384-луночном планшете Echo для соединений (LABCYTE: LP-0200);

② устройство Echo использовали для переноса 90 нл соединения в каждую лунку (концентрация соединений для хранения была такой, что наибольшее значение концентрации составляло 10 мМ) 384-луночного планшета для соединений (PE: 6008590);

30 ③ Multidrop Combi использовали для добавления 30 мкл буфера 2 для эксперимента в 384-луночный планшет для соединений (PE: 6008590), соединение положительного контроля и тестируемое соединение разбавляли до 30 мкМ (3X) и хранили при комнатной температуре до применения.

35 8) FLIPR Tetra использовали для добавления 10 мкл разбавленного 3X соединения в экспериментальную лунку соответствующего 384-луночного планшета для клеток, соединение и клетки инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавляли 10 мкл разбавленного 4X агониста, показания считывали и собирали одновременно.

4. Способ обработки экспериментальных данных

FLIPR Tetra применяли для считывания и сбора значения сигнала флуоресценции (RFU). Максимальное значение RFU применяли для расчета данных по проценту активации на основе результатов экспериментальных групп низкого контроля (контроль ДМСО) и высокого контроля (положительный контроль, 100 нМ соединения) {уровень активации, % = $(RFU_{\text{образца}} - RFU_{\text{низкого контроля}}) / (RFU_{\text{высокого контроля}} - RFU_{\text{низкого контроля}}) \times 100$ }. Концентрация тестируемого соединения представляла собой 11 значений концентрации после разбавления реакционной системы в 3 раза в диапазоне от 10 мкМ до 0,17 нМ. XLFit использовали для подгонки уровня активации в процентах и данных концентрации по 11 точкам к параметрической нелинейной логистической формуле для расчета значения IC_{50} соединения.

5. Результаты эксперимента

Таблица 2. Значения IC_{50} соединений по отношению к кальциевому току в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы ETA

№.	IC_{50} (нМ)
Пример 44	15,1
Пример 45	14,9
Пример 49	12,9
Пример 65	7,2
Пример 68	18,7
Пример 86	13,9
Пример 87	8,2

6. Заключение по итогам эксперимента

Из данных таблицы можно видеть, что иллюстративные соединения, показанные в настоящем изобретении, демонстрируют хорошие антагонистические эффекты в эксперименте по определению влияния на кальциевый ток в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы ETA.

2. Оценка фармакокинетических параметров в опытах на крысах

1. Цель исследования

Крыс SD использовали в качестве подопытных животных для исследования фармакокинетического поведения соединений по настоящему изобретению в организме крыс (в плазме крови) после перорального введения в дозе 5 мг/кг.

2. Схема проведения эксперимента

2.1 Экспериментальные лекарственные средства:

иллюстративные соединения по настоящему изобретению собственного приготовления.

2.2 Экспериментальные животные:

по 3 крысы SD в группе, самцы, от компании Shanghai Jiesijie Experimental Animal Co., Ltd., номер лицензии на разведение животных (SCXK (Shanghai) 2013-0006 NO.311620400001794).

2.3 Описание состава:

- 5 0,5% Na-КМЦ (англ. CMC-Na, carboxymethylcellulose sodium – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) (1% Tween80) растворяли с применением ультразвука и готовили прозрачный раствор или гомогенную суспензию.

2.4 Введение:

- 10 р.о. (лат. per os – перорально) соответственно после лишения крыс пищи в течение ночи;

р.о. доза составляла 5 мг/кг, а объем введения – 10 мл/кг.

2.5 Сбор образцов

- 15 Через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч и 4,0 ч после перорального введения у крыс отбирали по 0,2 мл крови из яремной вены, помещали в тестовые пробирки, содержащие EDTA-2K, и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 6 мин при температуре 4°C для отделения плазмы крови, которую хранили при температуре -80°C; крысы могли питаться через 4 ч после введения.

2.6 Обработка образцов:

- 20 1) добавляли 160 мкл ацетонитрила к 40 мкл образца плазмы крови для осаждения, смешивали и центрифугировали при 3500 × g в течение 5 - 20 мин;

- 2) отбирали обработанный надосадочный раствор и подвергали его ЖХ/МС/МС (англ. LC-MS/MS, liquid chromatography with tandem mass spectrometry – жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией) для анализа концентраций тестируемых соединений. Прибор для анализа методом ЖХ/МС/МС: AB Sciex API 4000 Qtrap.
- 25

2.7 Анализ жидкой фазы:

- 30 • условия жидкой фазы: насос Shimadzu LC-20AD;
- хроматографическая колонка: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2,1 мм, 3,5 мкм), подвижная фаза: жидкая фаза А представляла собой 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, жидкая фаза В представляла собой ацетонитрил;
- скорость потока: 0,4 мл/мин.;
- время элюирования: 0 - 4,0 мин, элюент представлял собой следующее:

Время, мин	Жидкая фаза А	Жидкая фаза В
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%

2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	Стоп	

3. Результаты тестирования и их анализ

Основные фармакокинетические параметры рассчитывали с применением программы WinNonlin 6.1. Результаты фармакокинетических экспериментов на крысах показаны в таблице 3 ниже.

- 5 Таблица 3. Фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению при пероральном введении крысам

No.	AUC _{0-∞} (нг/мл x ч)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	MRT _{0-∞} (ч)
Пример 14	11312	2320	0,5	5,3
Пример 44	10223	1693	0,5	8,4
Пример 45	16024	2140	0,5	8,6
Пример 46	13822	2303	0,5	6,6
Пример 87	9763	2627	0,5	3,8

4. Заключение по итогам эксперимента

- 10 Данные, представленные в таблице, показывают, что в эксперименте по оценке фармакокинетических параметров на крысах иллюстративные соединения по настоящему изобретению демонстрируют высокие показатели воздействия после перорального введения.

3. Испытания для оценки характеристик ADMET (англ. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity – адсорбция, распределение, метаболизм, выделение и токсичность) *in vitro*

- 15 **Пример испытаний 1. Тест на метаболическую стабильность в микросомах печени**

1. Цель эксперимента

Целью данного эксперимента было определение стабильности иллюстративных соединений в микросомах печени крыс, собак и человека.

- 20 2. Стадии эксперимента

2.1 Приготовление рабочего раствора соединений

Приготовление рабочего раствора соединений: исходный раствор соединения добавляли в фосфатный буфер до конечной концентрации 20 мкМ.

2.2 Приготовление рабочего раствора микросом печени

- 25 Разбавление проводили с помощью 100 мМ фосфатного буфера до конечной концентрации 0,625 мг/мл.

2.3 Получение НАДФН и УДФГК

НАДФН (англ. NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат) и УДФГК (англ. UDPGA, uridine diphosphate glucuronic acid – уридиндифосфатглюкуроновая кислота) взвешивали, добавляли 100 мМ фосфатный буфер, конечная концентрация составляла 20 мМ.

5 2.4 Получение средства для перфорации

Взвешивали 1 мг аламетицина и добавляли 200 мкл ДМСО с получением раствора концентрацией 5 мг/мл. Затем разбавляли фосфатным буфером до конечной концентрации 50 мкг/мл.

2.5 Приготовление раствора для остановки реакции

10 Останавливающий раствор: останавливающий раствор содержал 100 нг/мл гидрохлорида лабеталола и 400 нг/мл толбутамида и ледяной ацетонитрил в качестве внутреннего стандарта.

2.6 Способ инкубирования

15 В 96-луночный планшет последовательно добавляли 400 мкл приготовленных микросом печени, 25 мкл рабочего раствора соединения и 25 мкл аламетицина и предварительно инкубировали при температуре 37°C в течение 10 мин. Затем добавляли 50 мкл приготовленных НАДФН/УДФГК для начала реакции и смесь инкубировали при температуре 37°C. Общий объем реакционной системы составлял 500 мкл. Конечное содержание каждого компонента было следующим.

Компонент	Содержание
Микросомы печени	0,5 мг/мл
Соединение	1 мкМ
НАДФН	2 мМ
УДФГК	2 мМ
Аламетицин	2,5 мкг/мл

20 2.7 Анализ образцов

2.7.1 Условия хроматографирования:

прибор: Shimadzu LC-30 AD;

хроматографическая колонка: XBridge® C18 (50 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм);

подвижная фаза: А: 0,1% раствор муравьиной кислоты, В: метанол;

25 градиент промывки: 0,2 - 1,6 мин с 5% А до 95% А, 3,0 - 3,1 мин с 95% А до 5% А;

время анализа: 4,0 мин.

2.7.2 Условия масс-спектрометрии:

прибор: жидкостной хромато-масс-спектрометр API5500, AB Sciex;

источник ионов: источник ионизации электрораспылением (ESI);

30 сушильный газ: N₂, температура 500°C;

напряжение электрораспыления: 5000 В;

режим обнаружения: обнаружение положительных ионов;

режим сканирования: режим контроля реакций (MRM (англ. Multiple reaction monitoring – мониторинг множественных реакций)).

3. Результаты эксперимента

5 Таблица 4. Результаты метаболической стабильности иллюстративных соединений в микросомах печени

No. примера	Крыса		Собака		Человек	
	$t_{1/2}$ (мин)	Остаточный уровень (% , 60 мин)	$t_{1/2}$ (мин)	Остаточный уровень (% , 60 мин)	$t_{1/2}$ (мин)	Остаточный уровень (% , 60 мин)
44	26,3	29,4	29,9	24,6	38,5	33,0
45	29,9	23,3	28,5	23,6	36,5	32,0
46	24,3	17,3	22,2	15,4	28,9	23,8
49	24,0	17,1	29,5	23,9	26,2	30,7

4. Заключение по итогам эксперимента

10 Вышеуказанные данные показывают, что иллюстративные соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошей метаболической стабильностью в микросомах печени крыс, собак и человека.

Пример испытаний 2. Тест на ингибирование фермента CYP по одной точке

1. Цель эксперимента

15 Использовали систему инкубации микросом печени человека и применяли метод одной точки для быстрого прогнозирования ингибирования соединениями подтипов фермента CYP450 (1A2, 2C19, 2D6, 3A4-M и 3A4-T).

2. Стадии эксперимента

2.1 Приготовление раствора

20 Для получения 2,5 мМ раствора НАДФ-Н взвешивали 4,165 мг НАДФ-Н (восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата) и добавляли 100 мМ фосфатный буфер до объема 2 мл. Для получения микросом с концентрацией 0,25 мг/мл добавляли 50 мкл микросом с концентрацией 20 мг/мл в 4 мл 100 мМ фосфатного буфера и перемешивали до однородности.

Приготовление реакционной жидкости тестируемого соединения:

25 тестируемое иллюстративное соединение взвешивали, разбавляли до 10 мМ с помощью ДМСО и затем разбавляли до 100 мкМ с помощью 100 мМ фосфатного буфера.

2.2 Способ проведения эксперимента

1. Добавляли 40 мкл микросом печени, 10 мкл субстрата и 10 мкл тестируемого соединения в 96-луночный планшет и смесь предварительно инкубировали в течение 3 мин.

2. Добавляли 40 мкл НАДФ-Н.
3. Через 20 мин добавляли 300 мкл останавливающего раствора на основе ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт.
4. Смесь центрифугировали и загружали образец.

5 3. Результаты эксперимента

Таблица 5. Результаты ингибирования фермента CYP иллюстративными соединениями по методу одной точки

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)				
	1A2	2C19	2D6	3A4-M	3A4-T
44	>100	>100	>100	14,7	>100
45	>100	>100	>100	24,9	>100
46	>100	>100	>100	16,7	>100

Примечания: Сильное ингибирование: IC₅₀ < 1 мкМ; среднее ингибирование: 1 мкМ < IC₅₀ < 10 мкМ; слабое ингибирование: IC₅₀ > 10 мкМ

10 4. Заключение по итогам эксперимента

Вышеуказанные данные показывают, что иллюстративные соединения по настоящему изобретению не обладают сильным ингибированием, но все они обладают слабым ингибированием в отношении каждого подтипа фермента CYP, при этом риск DDI (англ. drug-drug interaction – лекарственное взаимодействие) является низким.

15 **4. Фармакодинамическая оценка влияния соединений на кровяное давление у крыс со спонтанной гипертензией**

1. Цель эксперимента

В данном эксперименте применяли модель крыс со спонтанной гипертензией (SHR) для оценки фармакодинамического эффекта тестируемых соединений в отношении кровяного давления и частоты сердечных сокращений модели.

2. Основной прибор и материал для проведения эксперимента

Система для неинвазивного измерения кровяного давления Kent Scientific CODA.

3. Экспериментальные животные:

25 крысы со спонтанной гипертензией (SHR) предоставлены компанией Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., самцы, 150 - 200 г, возраст 13 - 15 недель, 50 крыс.

4. Способ проведения эксперимента

30 4.1 Период адаптации: после прибытия животных в место проведения эксперимента животных адаптировали к месту содержания в течение 5 - 7 дней. 4.2 После периода адаптации животных адаптировали к закреплению хвостовой манжеты в течение 3 дней, при этом закрепление хвостовой манжеты проводили два раза в день. После последней адаптации к закреплению манжеты измеряли базальное кровяное давление и животных произвольным образом разделяли на группы в соответствии со значением базального

кровенного давления Существенного различия в среднем систолическом кровяном давлении среди животных в каждой группе не было выявлено, а количество животных в каждой группе удовлетворяло требованиям статистического тестирования и фармакодинамическим рекомендациям. 4.3 На второй день после разделения на группы животным осуществляли введение в соответствии со схемой эксперимента и разделением на группы (P.O, 5 мл/кг) и измеряли систолическое кровяное давление (SBP), диастолическое кровяное давление (DBP), среднее артериальное давление (MAP) и частоту сердечных сокращений (HR) у животных перед введением и через 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения способом с использованием хвостовой манжеты.

10 5. Обработка и анализ данных

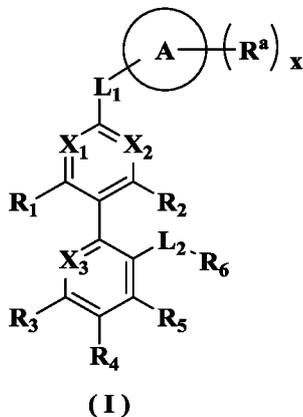
Статистические различия между группами анализировали с помощью двухфакторного теста ANOVA. Среди них $P < 0,05$ указывало на значимое различие, а $P < 0,01$ указывало на чрезвычайно значимое различие.

6. Результаты эксперимента

15 Результаты показывают, что на модели спонтанной гипертензии по сравнению с группой, получавшей среду-носитель, иллюстративные соединения 44, 45 и 49 по настоящему изобретению в значительной степени снижали кровяное давление (систолическое кровяное давление, диастолическое кровяное давление, среднее артериальное давление) через 1 - 8 ч после введения в группе введения 30 мг/кг ($P < 0,05$); кроме того, ни в одной группе введения не было обнаружено существенного влияния на частоту сердечных сокращений, при этом уровень безопасности был надлежащим.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (I), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



где

X_1 представляет собой N или CR^1 ;

X_2 представляет собой N или CR^2 ;

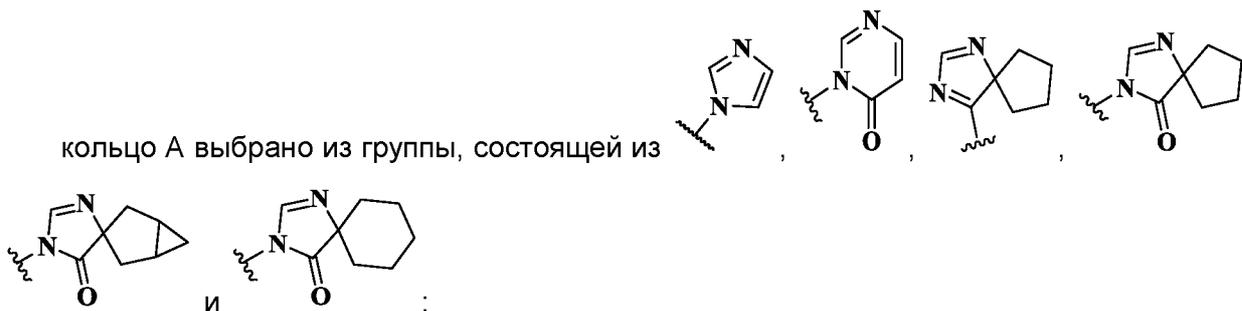
X_3 представляет собой N или CR^3 ;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтероалкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

L_1 выбран из группы, состоящей из $-(CR_aR_b)_{n1}-$, $-(CR_aR_b)_{n1}O-$, $-O(CR_aR_b)_{n1}-$, $-(CR_aR_b)_{n1}S-$, $-S(CR_aR_b)_{n1}-$, $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_a-$, $-(CH_2)_{n1}NR_aC(O)-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_a-$, $-(CH_2)_{n1}NR_aS(O)_{m1}-$ и $-(CH_2)_{n1}NR_a-$;

L_2 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_{n2}-$, $-(CH_2)_{n2}NR_c-$, $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$, $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_cS(O)_{m2}-$, $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_c-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)NR_d-$, $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}NR_cC(O)O(CH_2)_{n3}-$, $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}-$ и $-(CH_2)_{n2}NR_cS(O)_{m2}NR_dC(O)-$;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из



R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тио, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-(CH_2)_{n4}C(O)R_{A1}$, $-(CH_2)_{n4}C(O)OR_{A1}$, $-(CH_2)_{n4}C(O)NR_{A1}R_{B1}$ и $-(CH_2)_{n4}C(=S)NR_{A1}R_{B1}$, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

или R_1 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, при этом циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

или R_2 и R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил может быть необязательно дополнительно замещен;

R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, где amino, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

каждый из R_a , R_b , R_c , R_d , R_{A1} , R_{A2} , R_{B1} и R_{B2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкил, дейтероалкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, где amino, алкил, дейтероалкил,

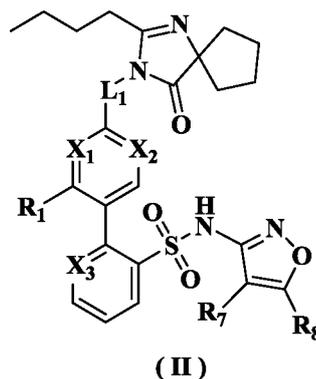
галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n1 - n6 равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m1 и m2 равны 0, 1 или 2.

2. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанное соединение представляет собой соединение общей формулы (II):



где:

X₁ представляет собой N или CR¹;

X₂ представляет собой N или CR²;

X₃ представляет собой N или CR³;

каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила, где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆дейтероалкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила;

L₁ выбран из группы, состоящей из -(CR_aR_b)_{n1}⁻, -(CR_aR_b)_{n1}O⁻, -O(CR_aR_b)_{n1}⁻, -(CR_aR_b)_{n1}S⁻, -S(CR_aR_b)_{n1}⁻, -(CH₂)_{n1}C(O)NR_a⁻, -(CH₂)_{n1}NR_aC(O)⁻, -(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}⁻, -(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_a⁻, -(CH₂)_{n1}NR_aS(O)_{m1}⁻ и -(CH₂)_{n1}NR_a⁻;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋

δ гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

или R_7 и R_8 соединены с образованием C_{3-8} циклоалкила, 5-8-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, где C_{3-8} циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

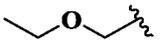
каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

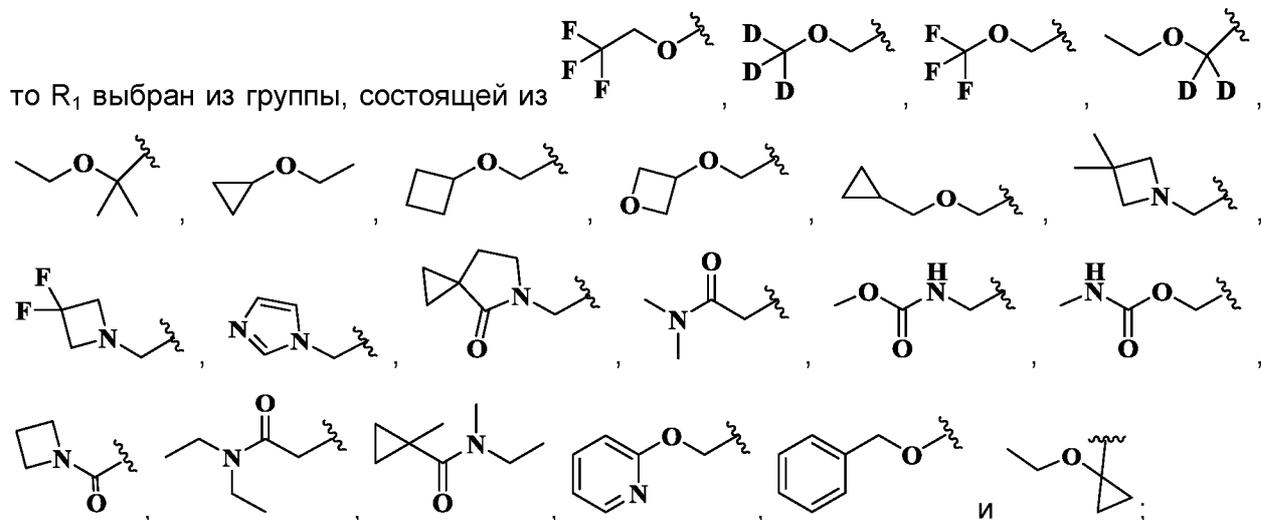
6-гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила;

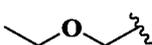
каждый из R_{A2} и R_{B2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила, где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆дейтероалкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆дейтероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила;

n1, n5 и n6 равны 0, 1, 2 или 3; и

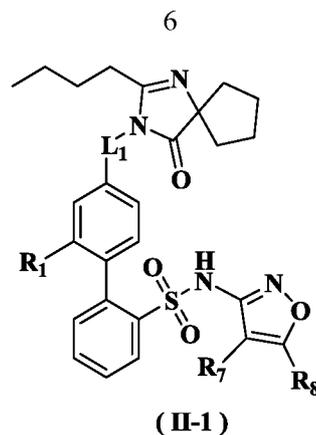
m1 равно 0, 1 или 2;

если R₇ и R₈ одновременно представляют собой метил, а R₁ не является ,



если R₇ и R₈ одновременно представляют собой метил, а R₁ представляет собой , то L₁ содержит дейтерий, или по меньшей мере один из X₁, X₂ или X₃ представляет собой N, или R³ не является водородом.

3. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (II-1):



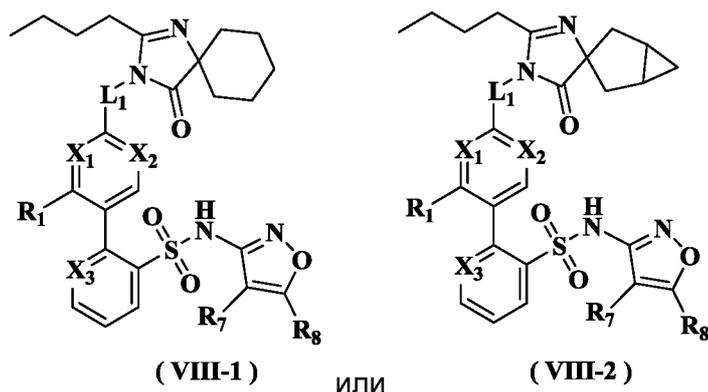
где L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CD_2-$;

R_1 выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членный гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

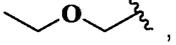
R_7 выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, хлора и брома;

каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, предпочтительно метила, этила и циклопропила.

4. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанное соединение представляет собой соединение общей формулы (VIII-1) или соединение общей формулы (VIII-2):



где L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_7 и R_8 являются такими, как определено в п. 2;

в случае общей формулы (VIII-1), если L_1 представляет собой CH_2 , R_7 и R_8 одновременно представляют собой метил, а R_1 представляет собой , по меньшей мере один из X_1 , X_2 и X_3 не является CH .

5. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 4, где

L_1 выбран из группы, состоящей из $-CR_aR_b-$, $-CR_aR_bO-$, $-OCR_aR_b-$, $-CR_aR_bS-$ и $-SCR_aR_b-$

каждый из R_a и R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

предпочтительно L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CD_2-$ и $-CH_2O-$;

и более предпочтительно L_1 представляет собой $-CH_2-$.

6. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 5, где

все из X_1 , X_2 и X_3 представляют собой CH ;

L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CD_2-$;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-(CH_2)_{n5}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{A2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{A2}R_{B2}$, $-(CH_2)_{n5}OC(O)NR_{A2}R_{B2}$ и $-(CH_2)_{n5}NR_{A2}C(O)OR_{B2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила,

R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила.

7. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где

L_1 представляет собой $-CH_2$;

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и $-(CH_2)_{n5}O(CH_2)_{n6}R_{A2}$, где C_{1-3} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} галогеналкокси и C_{3-6} циклоалкила;

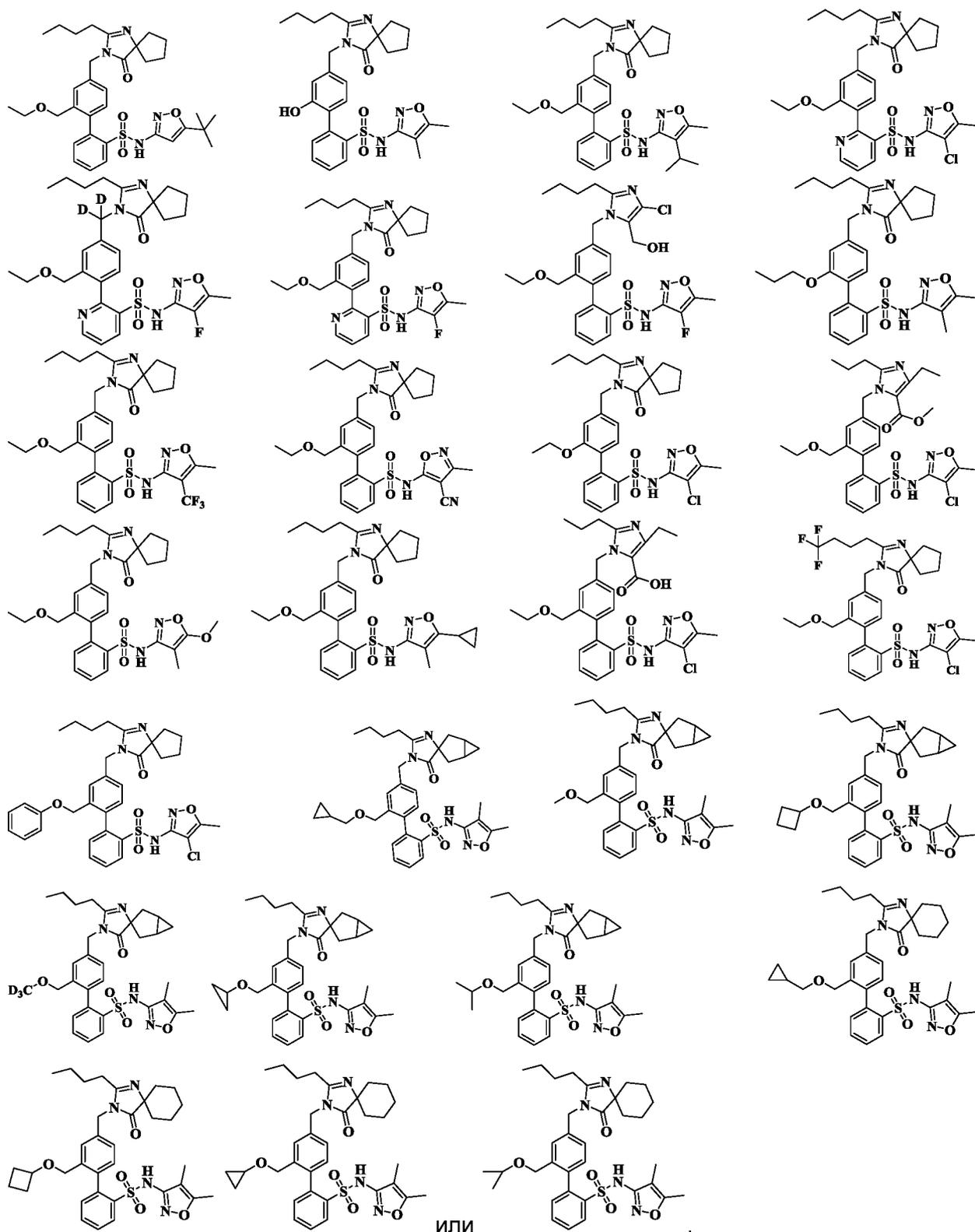
R_{A2} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила и 4-7-членного гетероциклил- C_{1-3} алкила;

R_7 выбран из группы, состоящей из дейтерия, фтора, хлора, брома и C_{1-3} алкила;

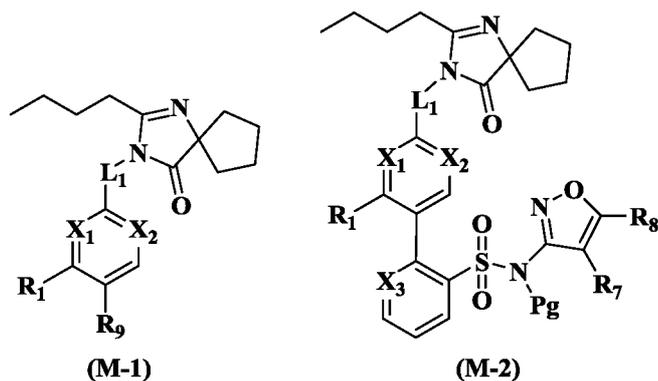
R_8 представляет собой C_{1-3} алкил;

n_5 равно 0, 1, 2 или 3; и

n_6 равно 0, 1 или 2.



10. Соединение, представленное общей формулой (M-1) или (M-2), его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:

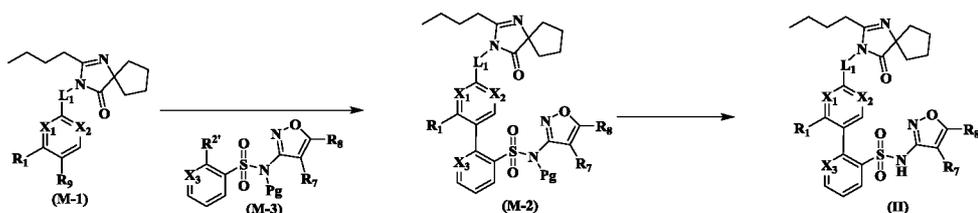


где L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 и R_8 являются такими, как определено в п. 2;

R_9 выбран из группы, состоящей из галогена и , предпочтительно брома, хлора или , более предпочтительно

Pg представляет собой защитную группу для аминогруппы, предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил, метоксиметилловый эфир, аллилоксикарбонил, трифторацетил, 2,4-диметоксibenзил, нитробензолсульфонил, тритил, флуоренилметоксикарбонил, п-толуолсульфонил, формиат, ацетил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензил или п-метоксифенил, более предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил или метоксиметилловый эфир.

11. Способ получения соединения или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли по п. 2, где указанный способ включает следующие стадии, на которых:



проводят реакцию соединения общей формулы (M-1) с соединением общей формулы (M-3) с получением соединения общей формулы (M-2) и удаляют защитную группу в соединении общей формулы (M-2) с получением соединения общей формулы (II),

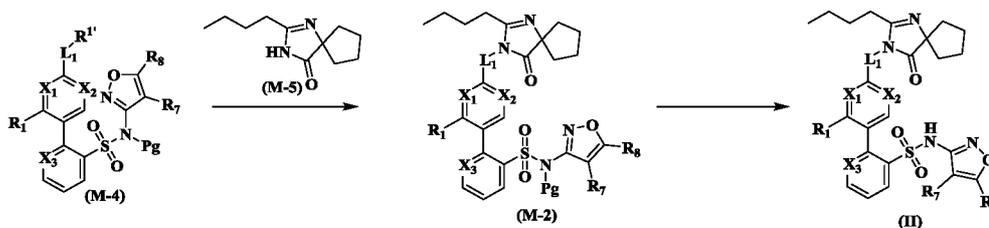
где L_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_7 и R_8 являются такими, как определено в п. 2;

R_2 выбран из группы, состоящей из и галогена, предпочтительно , хлора или брома;

R_9 выбран из группы, состоящей из и галогена, предпочтительно , хлора или брома;

Pg представляет собой защитную группу для аминогруппы, предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил, метоксиметилловый эфир, аллилкарбонил, трифторацетил, 2,4-диметоксибензил, нитробензолсульфонил, тритил, флуоренилметоксикарбонил, п-толуолсульфонил, формиат, ацетил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензил или п-метоксифенил, более предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил или метоксиметилловый эфир;

или



проводят реакцию соединения общей формулы (M-4) с соединением общей формулы (M-5) с получением соединения общей формулы (M-2) и удаляют защитную группу в соединении общей формулы (M-2) с получением соединения общей формулы (II),

где L₁, X₁, X₂, X₃, R₁, R₇ и R₈ являются такими, как определено в п. 2;

R¹ выбран из группы, состоящей из метансульфонилокси и галогена, предпочтительно метансульфонилокси или брома;

Pg представляет собой защитную группу для аминогруппы, предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил, метоксиметилловый эфир, аллилкарбонил, трифторацетил, 2,4-диметоксибензил, нитробензолсульфонил, тритил, флуоренилметоксикарбонил, п-толуолсульфонил, формиат, ацетил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензил или п-метоксифенил, более предпочтительно (триметилсилил)этоксиметил или метоксиметилловый эфир.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективную дозу соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 9 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

13. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 9 и фармацевтической композиции по п. 12 для получения лекарственного средства для лечения ангиотензин-II-зависимого или эндотелин-зависимого заболевания; в частности, для получения лекарственного средства для лечения ангиотензин-зависимого и эндотелин-зависимого заболевания с двойным действием.

14. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 9 и фармацевтической композиции по п. 12 для получения лекарственного средства для лечения боли, нарушения половой функции, гипоксии и ишемического заболевания, деменции, неврологического заболевания, заболевания печени, рака, гипертензии, диабета или заболевания почек, где заболевание почек представляет собой заболевание или состояние, связанное с функцией почек, клубочков или мезангиальных клеток клубочков.

15. Применение по п. 14, где заболевание почек выбрано из группы, состоящей из фокально-сегментарного гломерулосклероза и IgA-нефропатии.