

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 036432

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.11.10

(21) Номер заявки

201891780

(22) Дата подачи заявки

2017.02.06

(51) Int. Cl. C07D 239/54 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/63 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 239/96 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/052 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОАМИДА И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 2016-021053

(32) 2016.02.05

(33) JP

(43) 2019.02.28

(86) PCT/JP2017/004278

(87) WO 2017/135472 2017.08.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭА ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

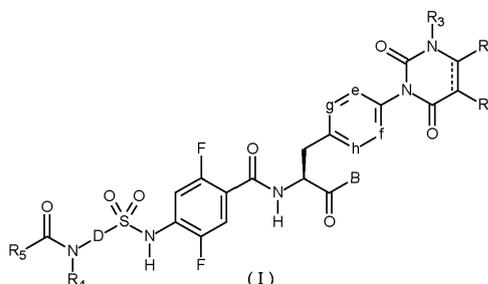
Токомасу Минетака, Ногутти  
Масацугу, Кавахира Мидзуки,Ивасаки Кана, Хайакава Нобухико,  
Миянага Ватару, Сайтоу Юки,  
Ямаура Юи, Андо Аятоси, Цуруга  
Ацуси, Ногутти Мисато (JP)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2013161904  
WO-A1-2015064580  
WO-A1-0156994  
JP-A-2007524626  
WO-A2-2005113003

(57) Предложены соединения, обладающие ингибирующим действием на  $\alpha 4$ -интегрин. Соединения представляют собой производные сульфоамида следующей формулы (I) либо их фармацевтически приемлемые соли:



где R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>, e, f, g, h, D и B означают то, что указано в описании.

B1

036432

036432

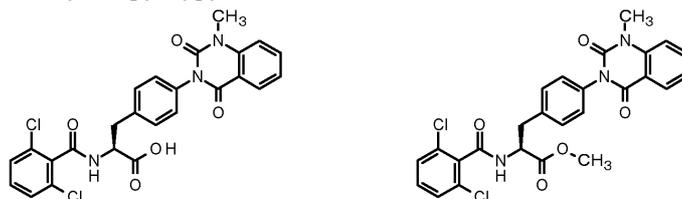
B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается производных сульфонида либо их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций, содержащих любые из этих соединений в качестве активного ингредиента. В частности, настоящее изобретение касается соединений, которые могут применяться в качестве терапевтических средств или профилактических средств для воспалительных заболеваний, при которых в механизме заболевания участвует зависимый от  $\alpha 4$ -интегрин процесс адгезии.

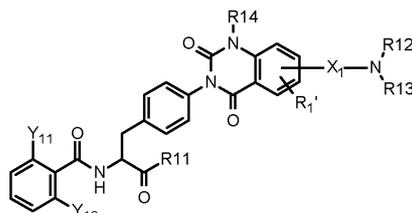
### Уровень техники

Уже известны вводимые перорально соединения, обладающие ингибирующей  $\alpha 4$ -интегрин активностью, которые эффективны в качестве терапевтических или профилактических средств от воспалительных заболеваний, при которых в механизме заболевания участвует зависимый от  $\alpha 4$ -интегрин процесс адгезии. Например, в патентном документе 1 раскрыты производные фенилаланина, представленные следующей формулой, либо их фармацевтически приемлемые соли, а репрезентативное соединение имеет следующую химическую структуру:



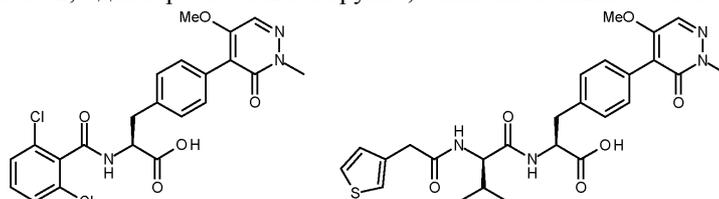
Так, в патентном документе 1 приведены результаты по ингибирующей VCAM активности (анализ связывания VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$  и анализ связывания VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ ).

Кроме того, в патентном документе 2 также описаны производные фенилаланина, содержащие группу  $R_{12}(R_{13})-N-X_1$  на конце, которые представлены следующей формулой, либо их фармацевтически приемлемые соли:

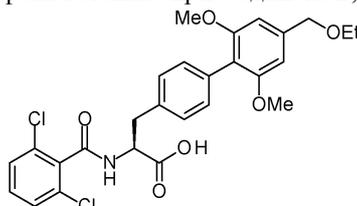


Показано, что эти соединения обладают более высокой ингибирующей VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$ -интегрин активностью в присутствии сыворотки, чем соединение из примера 1 патентного документа 1. Кроме того, в патентном документе 3 раскрыты соединения, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

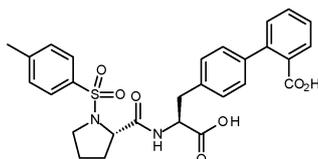
В патентном документе 4 (WO 2005/077915) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием и представленные следующей формулой, у которых к N-концу фенилаланина присоединена 2,6-дихлорбензоильная группа, аминокислотный остаток и т.п.:



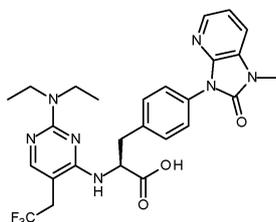
В патентном документе 5 (Japanese Patent Application Publication No. 2003-321358) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием и представленные следующей формулой, у которых к N-концу фенилаланина присоединена 2,6-дихлорбензоильная группа и т.п.:



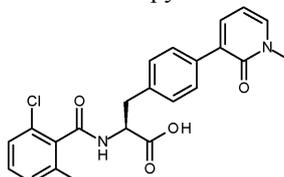
В патентном документе 6 (WO 01/56994) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием и представленные следующей формулой, у которых к N-концу фенилаланина присоединен пролин и т.п.:



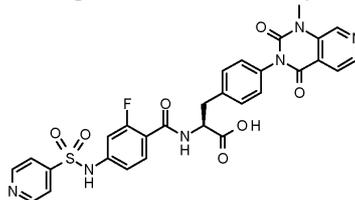
В патентном документе 7 (WO 2006/127584) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием и представленные следующей формулой, у которых к N-концу фенилаланина присоединено кольцо пиримидина и т.п.:



В патентном документе 8 (WO 01/42215) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием и представленные следующей формулой, у которых к N-концу фенилаланина присоединена 2-хлор-6-метилбензоильная группа и т.п.:

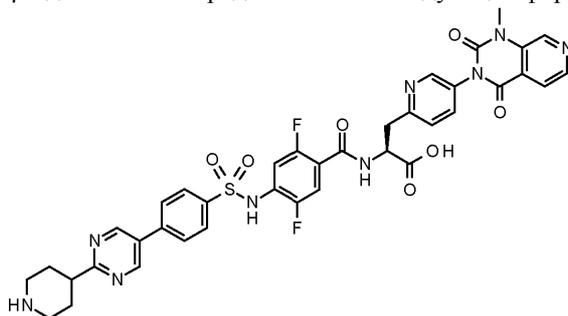


В патентном документе 9 (WO 2013/161904) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим интегрин  $\alpha 4\beta 7$  действием и представленные следующей формулой:



В этом документе представлены результаты оценочных испытаний определенных производных фенилаланина в отношении ингибирующего связывание VCAM-1 с интегрином  $\alpha 4\beta 1$  действия и ингибирующего связывание MAdCAM-1 с интегрином  $\alpha 4\beta 7$  действия в присутствии сыворотки и сделан вывод, что действие на интегрин  $\alpha 4\beta 1$  было слабым, а действие на интегрин  $\alpha 4\beta 7$  было сильным.

В патентном документе 10 (WO 2015/064580) описаны производные фенилаланина, обладающие ингибирующим интегрин  $\alpha 4\beta 7$  действием и представленные следующей формулой:



В этом документе представлены результаты оценочных испытаний определенных производных фенилаланина в отношении ингибирующего связывание VCAM-1 с интегрином  $\alpha 4\beta 1$  действия и ингибирующего связывание MAdCAM-1 с интегрином  $\alpha 4\beta 7$  действия в присутствии сыворотки и сделан вывод, что действие на интегрин  $\alpha 4\beta 1$  было слабым, а действие на интегрин  $\alpha 4\beta 7$  было сильным.

Список цитирования.

Патентная литература.

Патентный документ 1: WO 02/16329.

Патентный документ 2: WO 05/061466.

Патентный документ 3: WO 03/070709

Патентный документ 4: WO 2005/077915.

Патентный документ 5: JP2003-321358A.

Патентный документ 6: WO 01/56994.

Патентный документ 7: WO 2006/127584.

Патентный документ 8: WO 01/42215.

Патентный документ 9: WO 2013/161904

Патентный документ 10: WO 2015/064580.

Непатентная литература.

Непатентный документ 1: Nat. Med. 2014 Dec., 20(12):1397-1400.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение имеет целью получение новых соединений, имеющих химическую структуру, которая до сих пор была неизвестна, и обладающих ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

В частности, настоящее изобретение имеет целью получение новых соединений, обладающих ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием, которые избирательно оказывают слабый эффект на  $\alpha 4\beta 1$ , но сильный эффект на  $\alpha 4\beta 7$ .

Настоящее изобретение также имеет целью получение вводимых перорально соединений, обладающих ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

Настоящее изобретение также имеет целью получение безопасных соединений, обладающих ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

Настоящее изобретение также имеет целью получение соединений длительного действия, обладающих ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

Настоящее изобретение также имеет целью получение новых соединений, обладающих ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием в цельной крови человека.

Настоящее изобретение также имеет целью получение фармацевтических композиций, содержащих вышеуказанные новые соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также имеет целью получение лекарственных средств, содержащих вышеуказанные новые соединения.

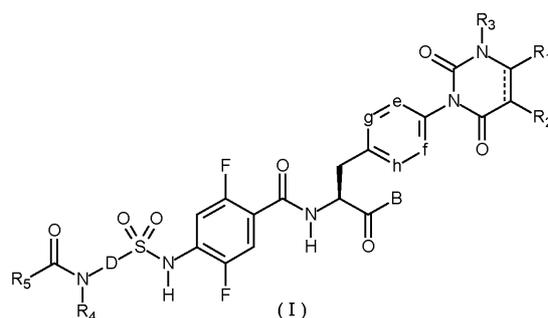
Настоящее изобретение также имеет целью получение терапевтических средств или профилактических средств для воспалительных заболеваний, при которых в механизме заболевания участвует зависимый от  $\alpha 4$ -интегрина процесс адгезии.

Настоящее изобретение также имеет целью получение ингибиторов  $\alpha 4$ -интегрина.

Авторы настоящего изобретения исследовали ингибирующую  $\alpha 4$ -интегрин активность у соединений с различной структурой. При этом авторы настоящего изобретения обнаружили, что производные сульфонида с определенной химической структурой, содержащей сульфонидадную группу, с которой связана гетероциклическая группа или фенильная группа, содержащая ациламиногруппу в качестве заместителя, либо их фармацевтически приемлемые соли обладают ингибирующим интегрин  $\alpha 4\beta 7$  действием в цельной крови человека, а вышеуказанные цели достигаются при помощи этих соединений.

В частности, настоящее изобретение включает в себя следующие объекты.

[1] производное сульфонида, представленное следующей общей формулой (I) либо его фармацевтически приемлемая соль:



где ----- означает одинарную связь или двойную связь:

$R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил, гало- $C_{1-6}$ алкил, гидроксигруппу или гидрокси- $C_{1-6}$ алкил или

$R_1$  и  $R_2$  могут соединяться вместе с образованием:

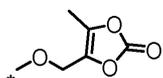
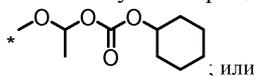
- (1) алициклического углеводорода, содержащего от 4 до 7 атомов углерода;
- (2) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 атома азота;
- (3) 6-членного гетероцикла, содержащего атом кислорода и атом азота,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси;

$R_3$  означает  $C_{1-6}$ алкил;

e, f, g и h независимо друг от друга означают С-Н или атом азота;

В означает  
 гидроксигруппу;  
 алкоксигруппу, содержащую линейную, разветвленную или циклическую углеродную цепь, включающую от 1 до 10 атомов углерода;  
 -О-6-членную-гетероциклическую группу, содержащую атом кислорода;



D означает:

(4) бензольное кольцо или  
 (5) 5-9-членное гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из атома серы и атома азота,  
 каждый из указанного (4) бензольного кольца и (5) гетероарильного кольца может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей атом галогена, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси и гидроксигруппу;

R<sub>4</sub> означает атом водорода или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>5</sub> означает:

(6) C<sub>1-6</sub>алкиламиногруппу;  
 (7) C<sub>1-6</sub>алкил;  
 (8) C<sub>2-6</sub>алкенил;  
 (9) C<sub>2-6</sub>алкинил;  
 (10) 6-членный гетероарил, содержащий атом азота; или  
 (11) 6-членную гетероциклическую группу, содержащую атом азота или атом кислорода,  
 каждый из указанного (7) C<sub>1-6</sub>алкила, (8) C<sub>2-6</sub>алкенила, (9) C<sub>2-6</sub>алкинила, (10) гетероарила и (11) гетероциклической группы может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил, гало-C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, фенильную группу, атом галогена, гидроксигруппу и цианогруппу.

[2] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, каждый независимо друг от друга, означают атом водорода, C<sub>1-6</sub>алкил или гидроксигруппу-C<sub>1-6</sub>алкил или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> могут соединяться вместе с образованием (1) алициклического углеводорода или (3) гетероцикла,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sub>5</sub> означает:

(6) C<sub>1-6</sub>алкиламиногруппу;  
 (7) C<sub>1-6</sub>алкил;  
 (10) гетероарил или  
 (11) гетероциклическую группу,  
 каждый из указанного (7) C<sub>1-6</sub>алкила, (10) гетероарила и (11) гетероциклической группы может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил, гало-C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, фенильную группу, атом галогена, гидроксигруппу и цианогруппу.

[3] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $\text{---}\text{---}$  означает двойную связь.

[4] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединяются вместе с образованием (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца или (3) гетероцикла,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>алкокси.

[5] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга означают атом водорода, C<sub>1-6</sub>алкил или гидроксигруппу-C<sub>1-6</sub>алкил, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> могут соединяться вместе с образованием: (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца или (3) гетероцикла, и

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>алкокси.

[6] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил или гидрокси- $C_{1-6}$ алкил.

[7] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $e$  означает атом азота и каждый из  $f$ ,  $g$  и  $h$  означает C-H.

[8] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $V$  означает гидроксигруппу или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу.

[9] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $D$  означает (4) бензольное кольцо, (5-1) кольцо пиридина или (5-2) кольцо тиафена,

каждый из указанного (4) бензольного кольца, (5-1) кольца пиридина и (5-2) кольца тиафена может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси и гидроксигруппу.

[10] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $R_4$  означает атом водорода.

[11] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где  $R_5$  означает:

(6)  $C_{1-6}$ алкиламиногруппу;

(7)  $C_{1-6}$ алкил или

(11) гетероциклическую группу,

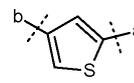
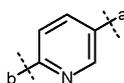
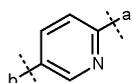
каждый из указанного (7)  $C_{1-6}$ алкила и (11) гетероциклической группы необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, цианогруппу, гидроксигруппу,  $C_{1-6}$ алкокси, трифторметил и фенил.

[12] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], где

$R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил или гидрокси- $C_{1-6}$ алкил или

$R_1$  и  $R_2$  могут соединяться вместе с образованием алициклического углеводорода, содержащего от 4 до 7 атомов углерода, который может быть замещен  $C_{1-6}$ алкилом, гетероарильного кольца, которое может быть замещено  $C_{1-6}$ алкилом, или гетероцикла, который может быть замещен  $C_{1-6}$ алкилом;

$D$  означает бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, или гетероарильное кольцо, выбранное из следующих формул:



где  $a$  означает положение связи с S;

$b$  означает положение связи с N;

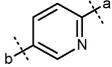
$R_4$  означает атом водорода;

$R_5$  означает

алкил, содержащий от 2 до 5 атомов углерода, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы и фенильной группы; гетероарил или

гетероциклическую группу, содержащую атом O в кольце, гд:

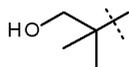
когда  $D$  - бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, то  $D$  соединяется с S и N в пара-положениях,

когда  $D$  - гетероарильное кольцо, представленное формулой , то  $e$  означает атом азота,

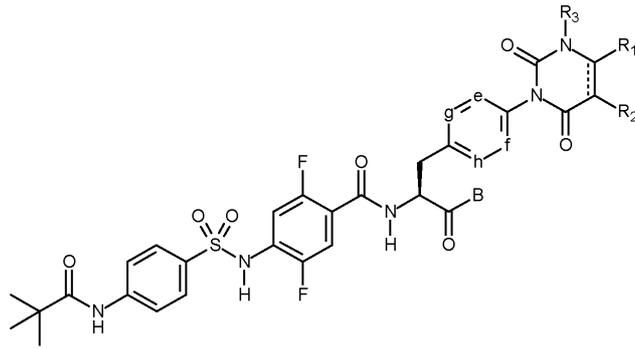
когда  $R_5$  - гетероциклическая группа, содержащая атом O в кольце, то  $R_1$  и  $R_2$  соединяются вместе с образованием гетероарильного кольца, а

когда  $R_5$  - алкил, содержащий от 2 до 5 атомов углерода, который замещен гидроксилем, то  $R_5$

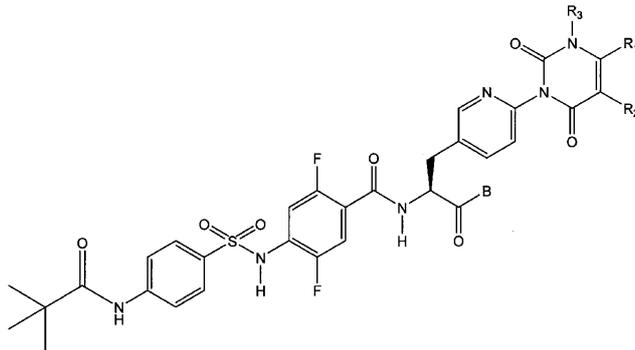
представлен формулой



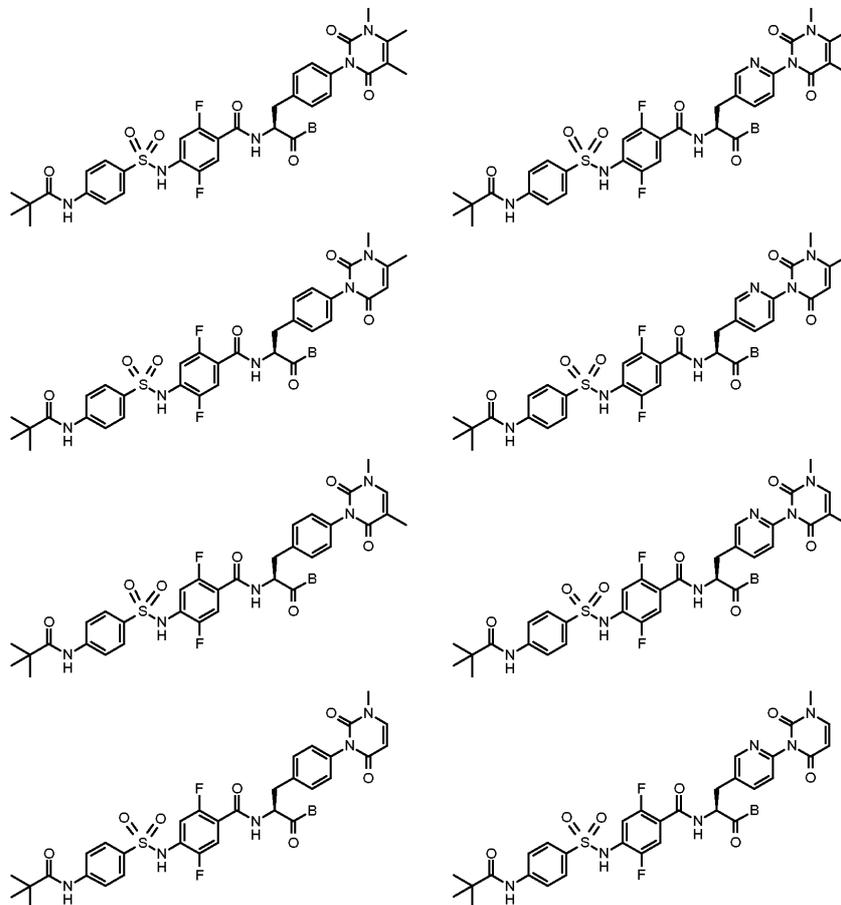
[13] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], представленное следующей формулой:



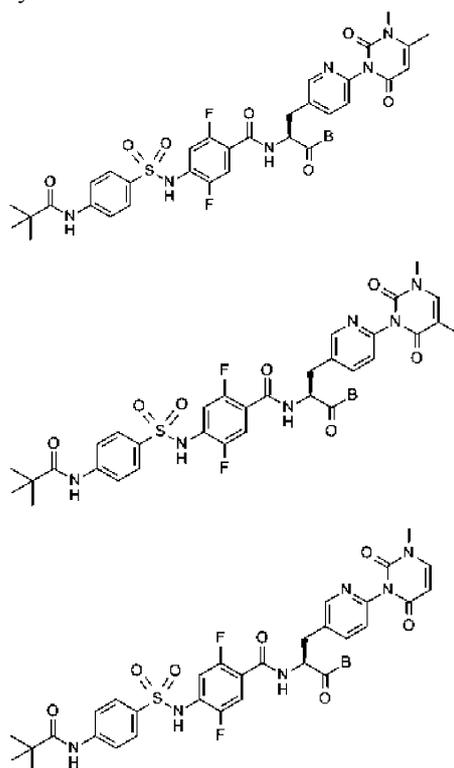
[14] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[13], представленное следующей формулой:



[15] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[13], представленное любой из следующих формул:



[16] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[15], представленное любой из следующих формул:



[17] производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.[1], при этом В означает гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или изобутилоксигруппу.

[18] Терапевтическое или профилактическое средство для лечения или профилактики воспалительного заболевания, при котором в механизм заболевания вовлечен зависимый от интегрин  $\alpha 4\beta 7$  процесс адгезии, где средство содержит производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемую соль по п.[1].

[19] Ингибитор интегрин  $\alpha 4\beta 7$ , содержащий производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемую соль по п.[1].

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены новые соединения, имеющие химическую структуру, которая до сих пор была неизвестна, и обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

В соответствии с настоящим изобретением, в частности, предусмотрены новые соединения, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием, которые избирательно оказывают слабый эффект на  $\alpha 4\beta 1$ , но сильный эффект на  $\alpha 4\beta 7$ .

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены вводимые перорально соединения, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены безопасные соединения, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены соединения длительного действия, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены новые соединения, обладающие ингибирующим  $\alpha 4$ -интегрин действием в крови человека.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие вышеуказанные новые соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены лекарственные средства, содержащие вышеуказанные новые соединения.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены терапевтические средства или профилактические средства для воспалительных заболеваний, при которых в механизме заболевания участвует зависимый от интегрин  $\alpha 4\beta 7$  процесс адгезии.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрены ингибиторы  $\alpha 4$ -интегрин.

### Описание воплощений

В настоящем описании "который может иметь заместитель" означает "который замещен или не замещен". Если не указано иначе, количество и положения заместителей - это любые количества и любые положения, которые не имеют особых ограничений. В случае замещений двумя или несколькими заместителями эти заместители могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга. Примеры заместителей: атом галогена, нитрогруппа, цианогруппа, гидроксил, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низшая алкоксигруппа, низшая алкилтиогруппа, низший гидроксикалкил, низший гидроксикалкенил, низшая гидроксикалкоксигруппа, низший алкоксикалкил, низший галоалкил, низший галоалкенил, низшая галоалкоксигруппа, низшая галоалкилтиогруппа, аминогруппа, низшая алкиламиногруппа, низший алкиламинокарбонил, карбоксигруппа, низший алкилоксикарбонил, карбамоил, низший алканойл, ароил, низший алкилсульфинил, низший алкилсульфонил, сульфамойл, аммоний, арил, гетероциклическая группа, низший арилалкил, низший гетероциклический алкил, арилоксигруппа, гетероциклическая оксигруппа, арилсульфонил, гетероциклический сульфонил, дигидроксиборил, низший алкиламиноалкил, низший арилалкоксикарбонил, низшая алкенилоксигруппа, низшая ацилоксигруппа, низшая ациламиногруппа и др.

В настоящем описании термин "низший" означает группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, а "низший алкил" - это линейный, разветвленный или циклический алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. К примеру, это метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, изопропил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 2-пентил, 3-пентил, н-гексил, 2-гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклопропилэтил и др. Предпочтительными являются метил, этил и н-пропил.

"Низший алкенил" - любой линейный или разветвленный алкенил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, включая изомеры. К примеру, это винил, аллил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и др. Предпочтительными являются винил, аллил и пропенил.

"Низший алкинил" - любой линейный или разветвленный алкинил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, включая изомеры. К примеру, это этинил, пропилил, бутинил, пентинил, гексинил и др. Предпочтительными являются этинил и пропилил.

В качестве "атома галогена" существуют, к примеру, атомы фтора, хлора, брома, йода и др. Предпочтительными являются атомы фтора и хлора.

"Низшая алкоксигруппа" - это алкоксигруппа, содержащая линейный, разветвленный или циклический алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. К примеру, это группы метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, изопропокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклобутокси, циклопентилокси и циклогексилокси. Предпочтительными являются группы метокси, этокси и н-пропокси.

"Низший алкоксиметил" - это метил, замещенный одной или несколькими из вышеприведенных "низших алкоксигрупп". К примеру, это метоксиметил, этоксиметил, изопропоксиметил, трет-бутоксиметил и др. Предпочтительными являются метоксиметил и этоксиметил.

"Низший галоалкил" - это низший алкил, замещенный одним или несколькими из вышеприведенных "атомов галогена". К примеру, это трифторметил, дифторметил, монофторметил, трихлорметил, ди-хлорметил, монохлорметил, трифторэтил, пентафторэтил и др. Предпочтительным является трифторметил.

"Низший гидроксикалкил" - это низший алкил, замещенный гидроксиком. К примеру, это гидроксиметил, гидроксипентил и др. Предпочтительным является гидроксиметил.

"Низшая алкиламиногруппа" - это аминогруппа, замещенная одним или несколькими из вышеприведенных "низших алкилов". К примеру, это группы метиламино, этиламино, пропиламино, трет-бутиламино, изопропиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, метилэтиламино и др. Предпочтительными являются группы метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и диметиламино.

"Низший алкиламиноалкил" - это низший алкил, замещенный аминогруппой, замещенной одним или двумя из вышеприведенных "низших алкилов". К примеру, это метиламинометил, этиламинометил, пропиламинометил, изопропиламинометил, метиламиноэтил, этиламиноэтил, диметиламинометил, метилэтиламинометил и др. Предпочтительными являются метиламинометил, этиламинометил и метиламиноэтил.

"Алициклический углеводород" - любая циклическая структура, состоящая из атомов углерода и атомов водорода, которые охватывают циклоалканы, у которых все связи являются одинарными, циклоалкены, которые могут содержать двойную связь, и т.д. К примеру, это циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклогексен и др. Предпочтительными являются циклогексан и циклогексен.

"Гетероарильное кольцо" - это 4-10-членное ароматическое кольцо, содержащее в качестве атомов кольца 1-4 гетероатома из числа атомов кислорода, серы и азота. К примеру, это кольцо пиридина, кольцо пиридазина, кольцо пиримидина, кольцо пирразина, кольцо фурана, кольцо тиофена, кольцо пиррола, кольцо изоксазола, кольцо оксазола, кольцо изотиазола, кольцо тиазола, кольцо пиразола, кольцо имидазола, кольцо оксадиазола, кольцо тиадиазола, кольцо триазола, кольцо тетразола, кольцо бензофурана,

кольцо бензотиофена, кольцо индола, кольцо изоиндола, кольцо бензоксазола, кольцо бензизоксазола, кольцо бензотиазола, кольцо бензизотиазола, кольцо бензимидазола, кольцо индазола, кольцо пурина, кольцо хинолина, кольцо изохинолина, кольцо циннолина, кольцо фталазина, кольцо хиназолина, кольцо хиноксалина, кольцо птеридина и др. Предпочтительными являются кольца пиридина и пиримидина.

"Гетероцикл" - это 4-10-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий в качестве атомов кольца 1-4 гетероатома из числа атомов кислорода, серы и азота. При этом любой атом углерода в кольце может быть замещен оксогруппой, а атом серы или атом азота может быть окислен с образованием оксида. Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с бензольным кольцом. К примеру, это кольцо оксетана, кольцо тетрагидрофурана, кольцо дигидропирана, кольцо тетрагидропирана, кольцо диоксолана, кольцо тетрагидропиридина, кольцо тетрагидропиридина, кольцо тиазолидина, кольцо азетидина, кольцо пирролидина, кольцо пиперидина, кольцо пиперазина, кольцо гомопиперидина, кольцо гомопиперазина, кольцо пиразолидина, кольцо имидазолидина, кольцо тетрагидропиридина, кольцо тетрагидропиримидина, кольцо морфолина, кольцо тиоморфолина, кольцо индолина, кольцо изоиндолина, кольцо хромана, кольцо изохромана, кольцо азаиндолина, кольцо пиперидинона, кольцо имидазоксазолидина, кольцо имидазотиазолидина, кольцо пиримидона, кольцо гидантоина, кольцо хинуклидина и др. Предпочтительными являются кольца пиперидина, пиперазина, тетрагидропирана и морфолина.

"Гетероарил" - это 4-10-членная ароматическая кольцевая группа, содержащая в качестве атомов кольца 1-4 гетероатома из числа атомов кислорода, серы и азота. К примеру, это пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, фуранил, тиенил, пирролил, изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, индазол, пуринил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, птеридинил и др. Предпочтительными являются пиридинил и пиримидинил.

"Гетероциклическая группа" - это 4-10-членная моноциклическая или бициклическая гетероциклическая группа, содержащая в качестве атомов кольца 1-4 гетероатома из числа атомов кислорода, серы и азота. При этом любой атом углерода в кольце может быть замещен оксогруппой, а атом серы или атом азота может быть окислен с образованием оксида. Кроме того, гетероциклическая группа может быть конденсирована с бензольным кольцом. Так, это группы оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, диоксоланил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиазолидинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, морфолинил, тиоморфолинил, индолинил, изоиндолинил, хроманил, изохроманил, азаиндолинил, пиперидинонил, имидазоксазолинил, имидазотиазолинил, пиримидонил, гидантоинил, хинуклидинил и др. Предпочтительными являются пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинонил и гидантоинил.

В настоящем изобретении для производных сульфонида, представленных общей формулой (I), либо их фармацевтически приемлемых солей в этой формуле предпочтительными являются следующие вещества.

В общей формуле (I) предпочтительно  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга означают атом водорода, низший алкил, низший галоалкил или низший гидроксиалкил, более предпочтительно атом водорода или низший алкил, а особенно предпочтительно атом водорода или метил или предпочтительно  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга означают атом водорода, низший алкил или низший гидроксиалкил.

В общей формуле (I) предпочтительно кольцо, образованное при соединении  $R_1$  и  $R_2$ , представляет собой пиридин, циклогексен, дигидропиран или тетрагидропиридин, более предпочтительно циклогексен, дигидропиран или тетрагидропиридин, а особенно предпочтительно дигидропиран или тетрагидропиридин.

В общей формуле (I) предпочтительно  $R_3$  означает низший алкил, более предпочтительно изопропил или метил, а особенно предпочтительно метил.

В общей формуле (I) предпочтительно e, f, g и h, каждый, означают СН или атом азота, более предпочтительно любой из e, f, g и h означает атом азота, а особенно предпочтительно e или f означает атом азота.

В общей формуле (I) предпочтительно В означает гидроксигруппу или низшую алкоксигруппу; более предпочтительно гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу, изобутилоксигруппу или циклогексилоксигруппу; особенно предпочтительно гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или изобутилоксигруппу; а наиболее предпочтительно изобутилоксигруппу или более предпочтительно В означает гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или циклогексилоксигруппу, а особенно предпочтительно гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу или изопропоксигруппу.

В общей формуле (I) предпочтительно D означает бензольное кольцо, которое может иметь заместитель, или гетероарильное кольцо, которое может иметь заместитель; более предпочтительно бензольное кольцо, кольцо пиридина или кольцо тиофена; а особенно предпочтительно бензольное кольцо.

В общей формуле (I) предпочтительно заместителем у D является атом галогена, низший алкил, низшая алкоксигруппа или гидроксигруппа; более предпочтительно атом фтора.

В общей формуле (I), когда D означает бензольное кольцо, то положения замещения у аминосульфонила и аминокарбонила, связанных с D, предпочтительно находятся в пара- или мета-положениях, особенно предпочтительно в пара-положениях.

В общей формуле (I) предпочтительно R<sub>4</sub> означает атом водорода или низший алкил, более предпочтительно атом водорода или метил, а особенно предпочтительно атом водорода.

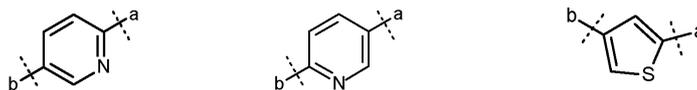
В общей формуле (I) предпочтительно R<sub>5</sub> означает низший алкил, который может иметь заместитель, низший алкинил, который может иметь заместитель, низшую алкиламиногруппу, гетероарил, который может иметь заместитель, или гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель; более предпочтительно низший алкил, который может иметь заместитель, низшую алкиламиногруппу, гетероарил, который может иметь заместитель, или гетероциклическую группу, которая может иметь заместитель; еще более предпочтительно метил, этил, трет-бутил, 3-пентил, циклопропил, трет-бутиламид, пиридил, пиперидил или тетрагидропиранил; а особенно предпочтительно трет-бутил или циклопропил.

В общей формуле (I) предпочтительно заместителем у R<sub>5</sub> является атом галогена, гидроксигруппа, низшая алкоксигруппа, трифторметил или фенил; особенно предпочтительно атом фтора, гидроксигруппа, метоксигруппа или трифторметил.

Кроме того, особенно предпочтительными являются такие соединения, представленные общей формулой (I), у которых

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга означают атом водорода, низший алкил, низшую алкоксигруппу или низший гидроксилалкил, причем R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> могут соединяться с образованием алициклического углеводорода, содержащего от 4 до 7 атомов углерода, который может быть замещен низшим алкилом, гетероарильного кольца, которое может быть замещено низшим алкилом, или гетероцикла, который может быть замещен низшим алкилом,

D означает бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, или же гетероарильное кольцо, выбранное из следующих формул:



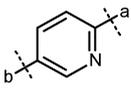
где a означает положение связи с S;

b означает положение связи с N;

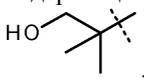
R<sub>4</sub> означает атом водорода;

R<sub>5</sub> означает алкил, содержащий от 2 до 5 атомов углерода, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из низшей алкоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы и фенильной группы; гетероарил; или гетероциклическую группу, содержащую атом O в кольце, причем:

когда D - бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, то D соединяется с S и N в пара-положениях,

когда D - гетероарильное кольцо, представленное формулой , то e означает атом азота, когда R<sub>5</sub> - гетероциклическая группа, содержащая атом O в кольце, то R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединяются вместе с образованием гетероарильного кольца, а

когда R<sub>5</sub> - алкил, содержащий от 2 до 5 атомов углерода, который замещен гидроксилем, то R<sub>5</sub>

представлен формулой .

Если соединение, представленное общей формулой (I) по настоящему изобретению, находится в виде соли, то оно может представлять собой любую фармацевтически приемлемую соль. В качестве солей для кислотной группы типа карбоксильной группы в формуле имеются соли аммония, соли щелочных металлов типа натрия и калия, соли щелочноземельных металлов типа кальция и магния, соли алюминия, соли цинка, соли органических аминов типа триэтиламина, этаноламина, морфолина, пиперидина и дидецлогексилламина и соли основных аминокислот типа аргинина и лизина. В качестве солей для основной группы в случае, когда в формуле присутствует основная группа, имеются соли с неорганическими кислотами типа соляной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты; соли с органическими карбоксилатами типа уксусной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и янтарной кислоты; и соли с органическими сульфокислотами типа метансульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты. В качестве способа получения солей можно смешивать соединение общей формулы (I) с необходимой кислотой или основанием в надлежащем соотношении в растворителе или диспергаторе или же получать соль путем катионного обмена или анионного обмена из соли в другой форме.

Соединения настоящего изобретения могут включать сольваты соединений, представленных общей формулой (I), к примеру гидраты, спиртовые аддукты и др.

Соединения настоящего изобретения могут включать пролекарственные формы соединений, представленных общей формулой (I). Пролекарственные формы соединений настоящего изобретения - это

соединения, которые могут превращаться в соединения, представленные общей формулой (I), при реакции с ферментом, желудочной кислотой и т.п. в физиологических условиях в живом организме, т.е. это соединения, которые могут превращаться в соединения общей формулы (I) путем ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и т.п., или же соединения, которые могут превращаться в соединения, представленные общей формулой (I), при гидролизе и т.д. желудочной кислотой и т.п. Примеры пролекарственных форм соединений, представленных общей формулой (I), могут включать, без особых ограничений, соединения, приведенные в примерах. Так, в случае, когда соединение, представленное общей формулой (I), содержит аминогруппу, его пролекарственные формы включают такие соединения, у которых эта аминогруппа ацилирована, алкилирована или фосфорилирована (типа соединений, у которых аминогруппа у соединения, представленного общей формулой (I), эйкозаноилирована, аланилирована, пентиламинокарбонилирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилирована, тетрагидрофуранилирована, пирролидил-метилована, пивалоилоксиметилирована или трет-бутилирована). В случае, когда соединение, представленное общей формулой (I), содержит гидроксил, его пролекарственные формы включают такие соединения, у которых этот гидроксил ацилирован, алкилирован, фосфорилирован или борирован (типа соединений, у которых гидроксил у соединения, представленного общей формулой (I), ацетилован, пальмитоилирован, пропаноилирован, пивалоилирован, сукцинилирован, фумарилирован, аланирован или диметиламинометилкарбонилирован). В случае, когда соединение, представленное общей формулой (I), содержит карбоксил, его пролекарственные формы включают такие соединения, у которых этот карбоксил эстерифицирован или амидирован (типа соединений, у которых карбоксил у соединения, представленного общей формулой (I), эстерифицирован метилом, этилом, н-пропилом, фенилом, изопропилом, изобутилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, циклогептилом, циклобутилметилом, циклогексилметилом, н-гексилом, втор-бутилом, трет-бутилом, (4-тетрагидропиранил)метилом, 4-тетрагидропиранилом, карбоксиметилом, диметиламинометилом, пивалоилоксиметилом, этоксикарбонилоксиэтилом, фталидиллом, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилом, циклогексил-оксикарбонилэтилом или амидировано метилом. В частности, в том случае, когда соединение общей формулы (I) содержит карбоксил, его предпочтительными пролекарствами являются соединения, у которых этот карбоксил эстерифицирован линейным, разветвленным или циклическим алкилом, содержащим от 1 до 10 атомов углерода. Эти соединения могут быть получены из соединений общей формулы (I) в соответствии с любым из общеизвестных методов.

Кроме того, пролекарствами соединений (I) могут быть соединения, которые могут превращаться в соединения (I) при физиологических условиях, как описано в Iyakuhiin-no Kaihatsu (Development of Drugs), Vol. 7, Bunshi Sekkei (Molecular Design), Hirokawa-Shoten, 1990, p. 163-198.

Настоящее изобретение включает все изотопы любых соединений, представленных формулой (I). Изотопом соединения по настоящему изобретению является соединение, у которого по меньшей мере один атом заменен на атом с таким же атомным номером (числом протонов), но другим массовым числом (суммой чисел протонов и нейтронов). Примеры изотопов, включаемых в соединения настоящего изобретения, включают атом водорода, атом углерода, атом азота, атом кислорода, атом фосфора, атом серы, атом фтора, атом хлора и др., в том числе  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и др. В частности, такие нестабильные радиоизотопы, как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , испускающие нейтроны при излучении радиоактивности, применимы в тестах на тканевое распределение фармацевтических препаратов или соединений *in vivo*. Стабильные изотопы не вызывают распада, сохраняют свое содержание почти неизменным и не обладают радиоактивностью, поэтому стабильные изотопы можно использовать без опасений. Изотопы соединений настоящего изобретения можно получать путем преобразования в соответствии со стандартным методом, используя реагенты, содержащие соответствующий изотоп, вместо тех реагентов, которые обычно используют при синтезе.

Соединения, представленные общей формулой (I), либо их соли вводят "как они есть" или же в виде самых различных фармацевтических композиций. Дозовой формой таких фармацевтических композиций могут быть, к примеру, таблетки, порошки, пилюли, гранулы, капсулы, свечи, растворы, таблетки, покрытые сахарной оболочкой, драже или сиропы, которые могут быть изготовлены стандартным способом, используя обычные рецептурные вспомогательные вещества.

Например, таблетки можно получить путем смешивания производного фенилаланина в качестве активного ингредиента по настоящему изобретению с известными вспомогательными веществами, включая, к примеру, инертные разбавители типа лактозы, карбоната кальция или фосфата кальция; связующие вещества типа гуммиарабика, кукурузного крахмала или желатина; наполнители типа альгиновой кислоты, кукурузного крахмала или желатинизированного крахмала; подсластители типа сахарозы, лактозы или сахарина; ароматизаторы типа мяты перечной, масла акамоно (*Gaultheria adenotrix*) или вишневого экстракта; смазывающие вещества типа стеарата магния, талька или карбоксиметилцеллюлозы; любые наполнители для мягких желатиновых капсул и свечей типа жира, воска, полутвердых или жидких полиолов, натуральных масел и гидрогенизованных масел; и любые наполнители для растворов типа воды, спирта, глицерина, полиолов, сахарозы, инвертного сахара, глюкозы и растительного масла.

Ингибиторы, содержащие соединения формулы (I) или его соль в качестве активного ингредиента, могут применяться в качестве терапевтических средств или профилактических средств для воспалитель-

ных заболеваний, при которых в механизме заболевания участвует зависимый от  $\alpha 4\beta 7$ -интегрина процесс адгезии. К таким воспалительным заболеваниям относятся, к примеру, ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника, системная красная волчанка, рассеянный склероз, синдром Шегрена, астма, псориаз, аллергия, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериосклероз, рестеноз, раковые новообразования, метастазы опухолей, отторжение трансплантата и/или инфекция вируса иммунодефицита человека (см. непатентный документ 1).

Дозы, используемые для вышеуказанной цели, определяются в зависимости от требуемого терапевтического эффекта, способа введения, продолжительности лечения, возраста, массы тела и т.п. В общем предпочтительные суточные дозы для взрослого человека при пероральном и парентеральном введении составляют от 1 мкг до 5 г при пероральном введении и от 0,01 мкг до 1 г при парентеральном введении.

У производных сульфонида, представленных общей формулой (I), в качестве заместителя у D служит ациламиногруппа. При использовании такой структуры может быть получена ингибирующая интегрин  $\alpha 4\beta 7$  активность в цельной крови человека. Кроме того, производные сульфонида по настоящему изобретению переносятся в портальную вену, и их экспозиция в циркулирующей крови возрастает, тем самым создавая эффект. Также и с этой точки зрения производные сульфонида по настоящему изобретению могут применяться в качестве терапевтических средств или профилактических средств для таких воспалительных заболеваний, при которых в механизме заболевания участвует зависимый от интегрина  $\alpha 4\beta 7$  процесс адгезии.

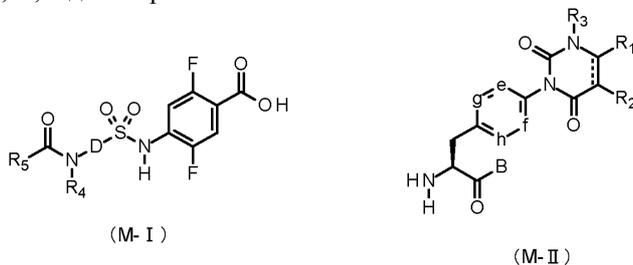
Кроме того, у производных сульфонида по общей формуле (I) положение 2 и положение 5 у фенила из группировки фенилаланина замещены атомами фтора. В результате этого производные сульфонида могут обладать ингибирующей активностью, которая оказывает слабое действие на интегрин  $\alpha 4\beta 1$ , но сильное действие на интегрин  $\alpha 4\beta 7$ .

Соединения, представленные общей формулой (I) по настоящему изобретению, могут быть получены, к примеру, по реакции амидирования промежуточных соединений с карбоксильной группой на конце, представленных общей формулой (M-I), с промежуточными соединениями с аминогруппой на конце, представленными общей формулой (M-II).

Реакция амидирования общеизвестна, а её примеры включают (1) метод с использованием конденсирующего реагента, (2) метод с использованием галоангидрида и др.

Метод (1) с использованием конденсирующего реагента осуществляется путем реакции карбоновой кислоты с амином или его солью, к примеру, в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на эту реакцию типа дихлорметана, тетрагидрофурана (THF), 1,4-диоксана, N,N-диметилформамида (DMF) или ацетонитрила, к примеру, в присутствии или в отсутствие основания типа пиридина, триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина, к примеру, в присутствии или в отсутствие способствующего конденсации вещества типа 1-гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt) или N-гидроксисукцинимиды (HOSu), к примеру, с использованием конденсирующего реагента типа 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида (WSC), 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) или, к примеру, (7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (HATU).

Метод (2) с использованием галоангидрида осуществляется путем получения галоангидрида при реакции карбоновой кислоты с тионилхлоридом, оксалилхлоридом, тионилбромидом и т.п., к примеру, в присутствии или в отсутствие катализатора типа DMF, к примеру, в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на эту реакцию типа дихлорметана, или же без применения растворителя; и реакции галоангидрида с амином или его солью в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на эту реакцию типа дихлорметана или THF, к примеру, в присутствии такого основания, как пиридин, триэтиламин или, к примеру, N,N-диизопропилэтиламин.



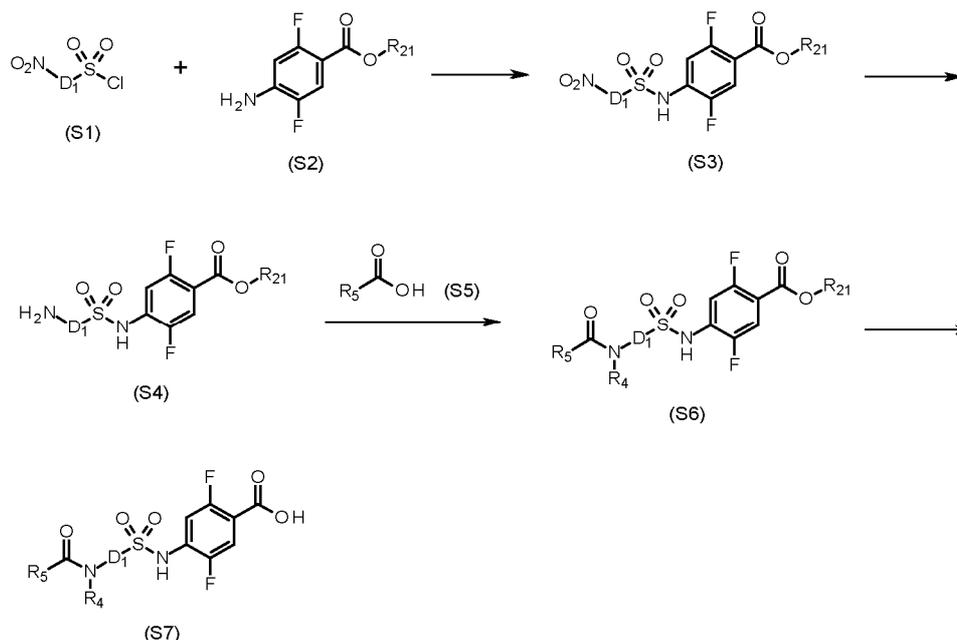
Из них могут быть получены промежуточные соединения с карбоксильной группой на конце, представленные общей формулой (M-I), например, следующим способом.

Далее представлен способ получения типичных промежуточных соединений с карбоксильной группой на конце, представленных формулой (M-I), каждое из которых является соединением по настоящему изобретению. В нижеследующем описании обозначения в формулах считаются имеющими такие же значения, как и в формуле (I), если не указано иначе.

Промежуточные соединения (S7) с карбоксильной группой на конце, представленные общей формулой (M-I), где D означает фенил или гетероарил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из низшего алкила, нижней алкоксигруппы и атома галогена, а R<sub>4</sub> - атом водорода,

можно синтезировать описанным ниже способом (способом получения А).

Способ получения А.

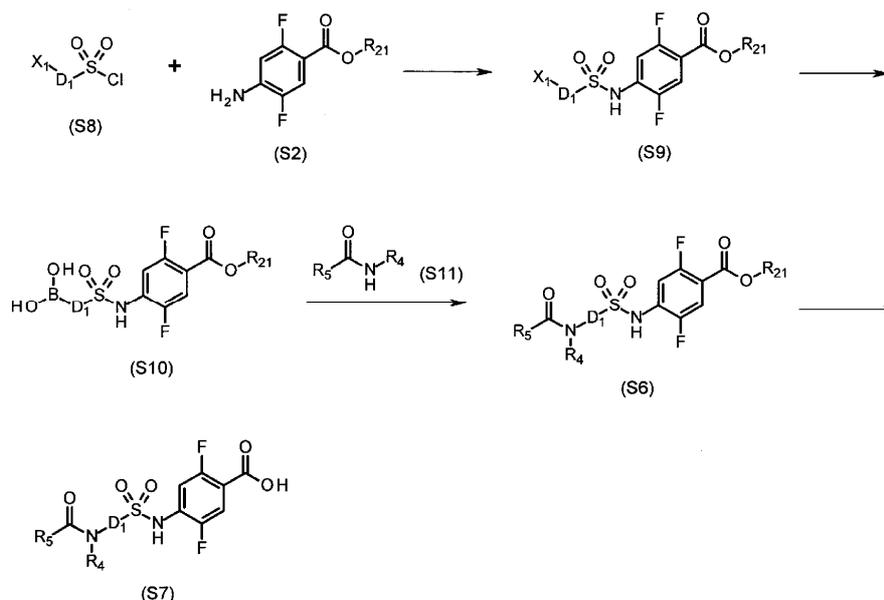


В этих формулах  $\text{D}_1$  означает заместитель, представленный вышеуказанным  $\text{D}$ , или же заместитель, который легко преобразуется в  $\text{D}$  при операции типа деблокирования, а  $\text{R}_{21}$  - общий заместитель для сложных эфиров, к примеру, типа низшего алкила.

Производное сульфонида (S3) можно синтезировать по реакции производного сульфонилхлорида (S1) и производного анилина (S2) друг с другом в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа дихлорметана, ацетонитрила, THF или DMF, к примеру, в присутствии основания типа пиридина или триметиламина. Из полученного производного сульфонида (S3) можно синтезировать производное амина (S4) по реакции каталитического восстановления с помощью металлического катализатора типа палладий-углерод, гидроксида палладия или никеля Ренея, в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на эту реакцию типа метанола, этанола или изопропилового спирта; или же под действием металла типа цинка в кислых условиях (к примеру, соляная кислота, уксусная кислота, хлорид аммония и т.п.). Полученное при этом производное амина (S4) и производное карбоновой кислоты (S5) преобразуются в соответствующее производное амида (S6) при реакции друг с другом с помощью конденсирующего реагента типа WSC, DCC или HATU в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа дихлорметана, THF, 1,4-диоксана, DMF или ацетонитрила, в присутствии или в отсутствие такого основания, как пиридин, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, в присутствии или в отсутствие способствующего конденсации вещества типа HOBt, HOAt или HOSu. После этого производное амида (S6) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа THF, 1,4-диоксана, метанола или этанола, подвергается гидролизу типа щелочного гидролиза с помощью такого основания, к примеру, как гидроксид натрия или гидроксид лития, или кислотному гидролизу, к примеру, с помощью соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, получая при этом требуемое производное карбоновой кислоты (S7).

Промежуточные соединения (S7) с карбоксильной группой на конце, представленные общей формулой (M-I), где  $\text{D}$  означает фенил или гетероарил, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из низшего алкила, нижней алкоксигруппы и атома галогена, можно синтезировать, к примеру, описанным ниже способом (способом получения В или С).

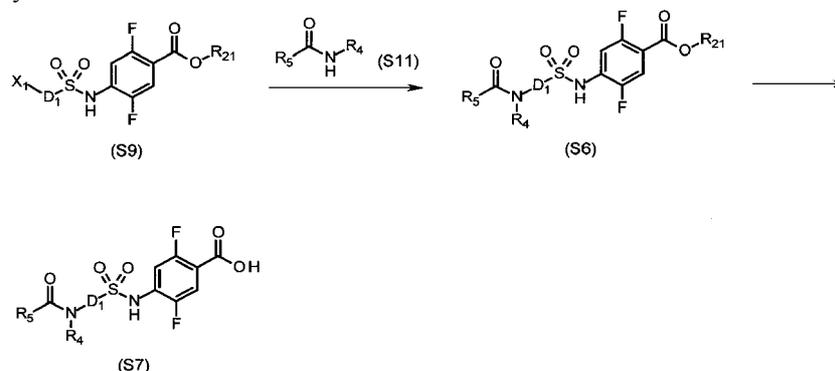
Способ получения В.



В этих формулах  $D_1$  означает заместитель, представленный вышеуказанным  $D$ , или же заместитель, который легко преобразуется в  $D$  при операции типа деблокирования,  $R_{21}$  - общий заместитель для сложных эфиров, к примеру, типа низшего алкила, а  $X_1$  - атом галогена типа хлора, брома или йода либо уходящая группа, к примеру, типа трифторметансульфонилоксигруппы.

Производное сульфонила (S8) и производное анилина (S2) подвергаются реакции друг с другом в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа дихлорметана, ацетонитрила, THF или DMF, к примеру, в присутствии такого основания, как пиридин или триэтиламин, получая при этом производное сульфонила (S9). Полученное при этом производное сульфонила (S9) и производное борана типа бис-(пинаколато)диборана преобразуются в соответствующее сложноэфирное производное бороновой кислоты по реакции сочетания с помощью металлического катализатора типа 1,1'-бис-(дифенилфосфиноферроцен)дихлорпалладия(II), в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на эту реакцию типа DMF, в присутствии основания типа ацетата калия. Затем полученное при этом сложноэфирное производное бороновой кислоты подвергается обработке в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа ацетона, добавлением, к примеру, перйодата натрия или ацетата аммония и воды с тем, чтобы деблокировать сложный эфир бороновой кислоты, получая соответствующее производное бороновой кислоты (S10). Полученное производное бороновой кислоты (S10) и производное амида (S11) подвергают реакции сочетания с помощью металлического катализатора типа ацетата меди(II) или трифторметансульфоната меди(II) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа дихлорметана, диметилсульфоксида (DMSO) или DMF, в присутствии основания типа пиридина или триэтиламина, при этом синтезируется соединение (S6). После этого соединение (S6) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа THF, 1,4-диоксана, метанола или этанола, подвергается гидролизу типа щелочного гидролиза с помощью такого основания, к примеру, как гидроксид натрия или гидроксид лития, или кислотному гидролизу, к примеру, с помощью соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, получая требуемое производное бороновой кислоты (S7).

Способ получения С.



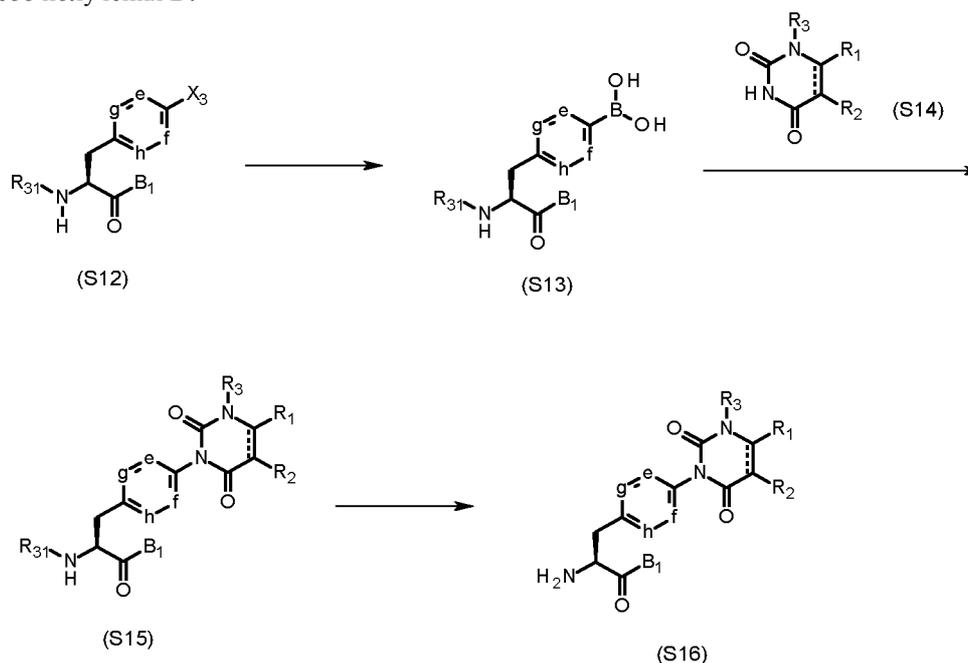
В этих формулах  $D_1$  означает заместитель, представленный вышеуказанным  $D$ , или же заместитель, который легко преобразуется в  $D$  при операции типа деблокирования,  $R_{21}$  - общий заместитель для сложных эфиров, к примеру, типа низшего алкила, а  $X_1$  - атом галогена типа хлора, брома или йода либо уходящая группа, к примеру, типа трифторметансульфонилоксигруппы.

дующая группа, к примеру, типа трифторметансульфонилоксигруппы.

Галогенированное арильное производное (S9) и амидное производное (S11) подвергаются реакции сочетания с помощью металлического катализатора типа иодида меди(I), бромида меди(I) или хлорида меди(I) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа DMSO, NMP или DMF, в присутствии основания типа триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина или диазабициклоундецена (DBU), при этом синтезируется соединение (S6). Затем соединение (S6) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа THF, 1,4-диоксана, метанола или этанола, подвергается гидролизу типа щелочного гидролиза с помощью такого основания, к примеру, как гидроксид натрия или гидроксид лития, или кислотному гидролизу, к примеру, с помощью соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, получая при этом требуемое производное карбоновой кислоты (S7).

Промежуточные соединения (S16), т.е. соединения настоящего изобретения с аминогруппой на конце, представленные общей формулой (M-II), можно синтезировать, к примеру, описанным ниже способом (любым из способов получения D, E и F). В нижеследующем описании обозначения в формулах считаются имеющими такие же значения, как и в формуле (I), если не указано иначе.

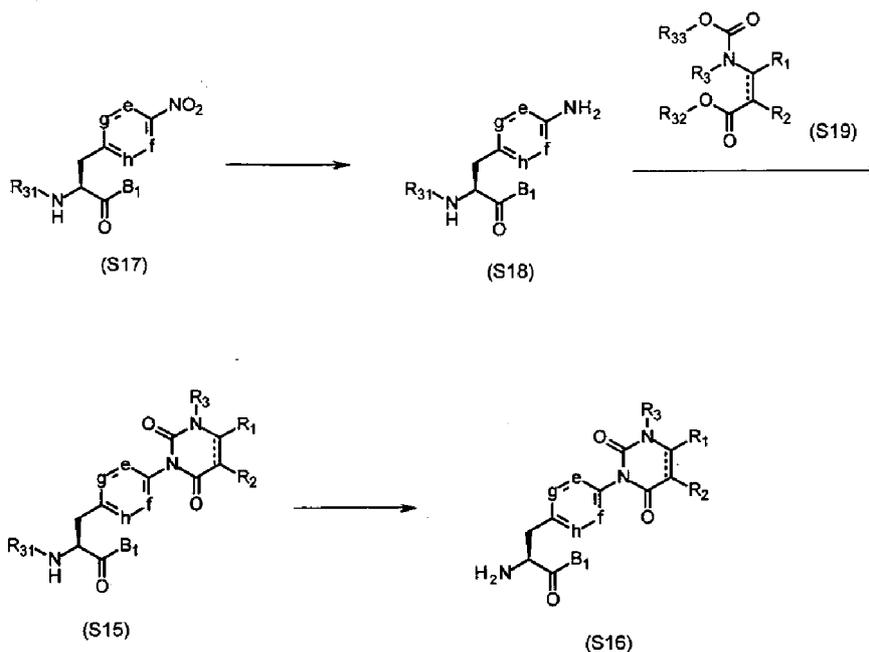
Способ получения D.



В этих формулах R<sub>31</sub> означает общий заместитель для аминов, который удаляется при операции типа деблокирования, к примеру, это трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил, X<sub>3</sub> - атом галогена типа хлора, брома или йода либо уходящая группа, к примеру, типа трифторметансульфонилоксигруппы, а B<sub>1</sub> - заместитель, который легко преобразуется в B при операции типа деблокирования.

Галогенированное арильное производное (S12) и производное борана типа бис-(пинаколато)-диборана преобразуются в соответствующее сложноэфирное производное бороновой кислоты по реакции сочетания с помощью металлического катализатора типа 1,1'-бис-(дифенилфосфиноферроцен)-дихлорпалладия(II) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа DMF, в присутствии основания типа ацетата калия. Затем полученное сложноэфирное производное бороновой кислоты подвергается обработке в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа ацетона, добавлением, к примеру, перйодата натрия или ацетата аммония и воды с тем, чтобы деблокировать сложный эфир бороновой кислоты, получая соответствующее производное бороновой кислоты (S13). Полученное при этом производное бороновой кислоты (S13) и производное урацила (S14) подвергают реакции сочетания с помощью металлического катализатора типа ацетата меди(II) или трифторметансульфоната меди(II) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа дихлорметана, диметилсульфоксида (DMSO) или DMF, в присутствии основания типа пиридина или триэтиламина, при этом синтезируется производное аминокислоты (S15). После этого производное аминокислоты (S15) деблокируют путем кислотного гидролиза, к примеру, с помощью соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, или же путем гидрирования и т.п., получая при этом требуемое производное карбоновой кислоты (S16).

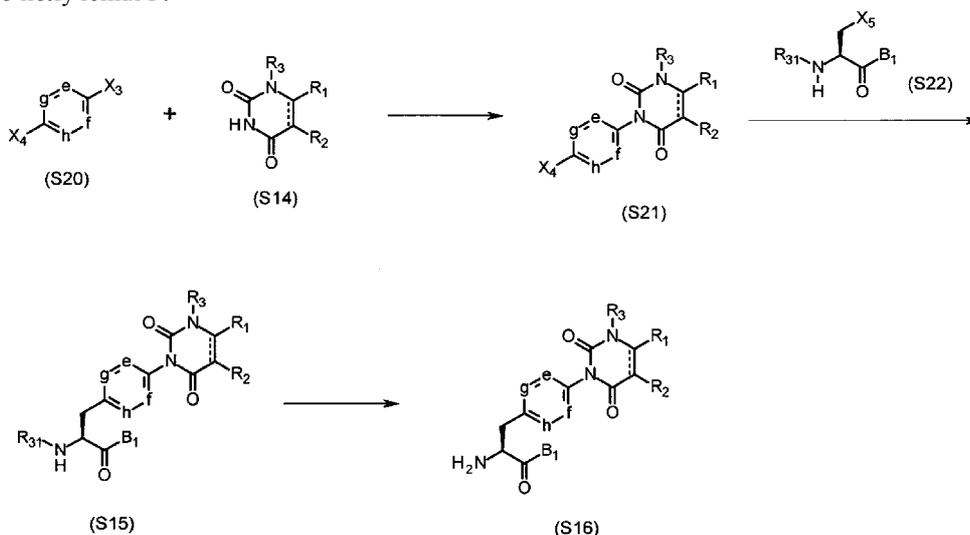
Способ получения Е.



В этих формулах R<sub>31</sub> означает общий заместитель для аминов, который удаляется при операции типа деблокирования, к примеру, это трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил, R<sub>31</sub> и R<sub>33</sub> независимо друг от друга - общие заместители для сложных эфиров, к примеру, типа низшего алкила или бензольного кольца, которое может иметь заместитель, а B<sub>1</sub> - заместитель, который легко преобразуется в B при операции типа деблокирования.

Из нитропроизводного (S17) можно синтезировать производное анилина (S18) по реакции каталитического восстановления с помощью металлического катализатора типа палладий-углерод, гидроксида палладия или никеля Ренея, в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на эту реакцию типа метанола, этанола или изопропилового спирта; или же под действием металла типа цинка в кислых условиях (к примеру, соляная кислота, уксусная кислота, хлорид аммония и т.п.). Полученное при этом производное анилина (S18) и производное карбамата (S19) подвергают реакции друг с другом при помощи основания типа триэтиламина, пиридина или DBU, в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа дихлорметана, 1,4-диоксана, THF или DMF, при этом синтезируется производное аминокислоты (S15). После этого производное аминокислоты (S15) деблокируют путем кислотного гидролиза, к примеру, с помощью соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, или же путем гидрирования и т.п., получая при этом требуемое производное карбоновой кислоты (S16).

Способ получения F.

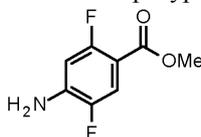


В этих формулах R<sub>31</sub> означает общий заместитель для аминов, который удаляется при операции типа деблокирования, к примеру, это трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> и X<sub>5</sub> независимо друг от друга означают атом галогена типа хлора, брома или йода либо уходящую группу, к примеру, типа трифторметансульфонилогруппы, а B<sub>1</sub> - заместитель, который легко преобразуется в B при операции типа деблокирования.

Галогенированное арильное производное (S20) и производное урацила (S14) подвергают реакции сочетания с помощью металлического катализатора типа иодида меди(I), бромида меди(I) или хлорида меди(I) в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа DMSO, NMP или DMF, в присутствии основания типа триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина или DBU, при этом синтезируется соединение (S21). Полученное при этом соединение (S21) и галогенид (S22) подвергают реакции сочетания Negishi с помощью металлического катализатора типа трис-(добензилиденацетон)-дипалладия(0) и лиганда, широко используемого в органическом синтезе типа 2-дициклогексил-2',6'-диметоксибифенила (SPhos), в растворителе, не оказывающем отрицательного влияния на реакцию типа DMF, в присутствии, к примеру, порошка цинка, активированного йодом и т.п., при этом синтезируется производное аминокислоты (S15). После этого производное аминокислоты (S15) деблокируют путем кислотного гидролиза, к примеру, с помощью соляной кислоты или трифторуксусной кислоты или же путем гидрирования и т.п., получая при этом требуемое производное карбоновой кислоты (S16).

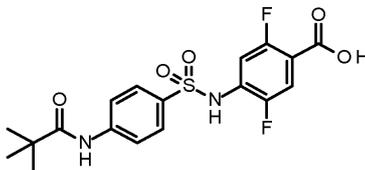
Настоящее изобретение будет описано более подробно на представленных ниже примерах синтеза, примерах и тест-примерах. Эти примеры являются лишь предпочтительными воплощениями настоящего изобретения, а настоящее изобретение не должно ограничиваться примерами синтеза, примерами и тест-примерами, но может изменяться, не отклоняясь от объема настоящего изобретения. Кроме того, реагенты, приборы и материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными, если не указано иначе.

Общий промежуточный продукт, а именно метил-4-амино-2,5-дифторбензоат, можно синтезировать в соответствии с методом, описанным в патентной литературе (WO 2013/161904):

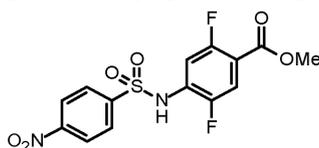


Далее описаны примеры синтеза для промежуточных соединений, используемых для синтеза соединений в примерах.

Пример синтеза 1. 4-[[4-(2,2-Диметилпропаноиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота



Стадия 1. Синтез метил-2,5-дифтор-4-[(4-нитрофенил)сульфониламино]бензоата

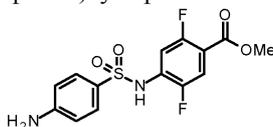


В раствор метил-4-амино-2,5-дифторбензоата (3,0 г, 16,0 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (8,9 г, 40,1 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали ацетонитрилом, получая метил-4-[[бис(4-нитрофенил)сульфонил]амино]-2,5-дифторбензоат (11,6 г). К полученному веществу добавляли THF (30 мл), 1 М раствор тетрабутиламмонийфторида/THF (8,4 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали 0,5 М соляной кислотой и насыщенным соевым раствором. Полученный продукт сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали смесью гексана и этилацетата (7/3), получая указанное соединение (5,3 г, 89%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.39-8.32 (m, 2H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.62 (dd, J=10.5, 6.2 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=11.0, 6.3 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H);

MS (ESI) m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез метил-4-[(4-аминофенил)сульфониламино]-2,5-дифторбензоата



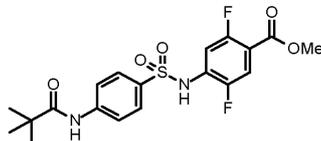
В суспензию полученного на стадии 1 соединения (2,4 г, 6,4 ммоль) в этилацетате (10,5 мл) добавляли 10% палладий-углерод (0,4 г) и метанол (2,0 мл) и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 18 ч. После фильтрования через целит и упаривания при пониженном

давлении остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное соединение (1,9 г, 84%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.69-7.61 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J=10.7, 6.3$  Гц, 1H), 7.38 (dd,  $J=11.6, 6.5$  Гц, 1H), 6.98 (d,  $J=12.5$  Гц, 1H), 6.63 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), 3.89 (s, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  343  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

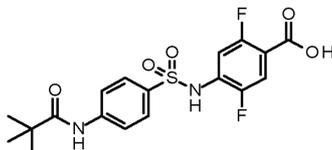
Стадия 3. Синтез метил-4-[[4-(2,2-диметилпропаноиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензоата



В суспензию полученного на стадии 2 соединения (1,9 г, 5,4 ммоль) в дихлорметане (30 мл) последовательно добавляли триэтиламин (1,6 мл, 12 ммоль) и пивалоилхлорид (0,70 мл, 5,7 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. В смесь добавляли воду, а затем экстрагировали дихлорметаном и по очереди промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором. Полученный продукт сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали ацетонитрилом, получая указанное соединение (2,1 г, 91%).

MS (ESI)  $m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4. Синтез 4-[[4-(2,2-диметилпропаноиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойной кислоты



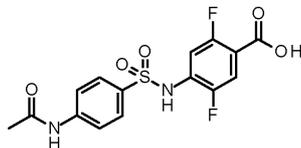
В раствор полученного на стадии 3 соединения (2,1 г, 4,9 ммоль) в 1,4-диоксане (36 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (12 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь нейтрализовали 1 М соляной кислотой и упаривали при пониженном давлении, а затем добавляли в смесь этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, а затем промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Полученный продукт упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали смесью этилацетата и гексана (7/3), получая указанное соединение (1,8 г, 88%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.86 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.56 (dd,  $J=10.7, 6.5$  Гц, 1H), 7.18 (dd,  $J=12.0, 6.3$  Гц, 1H), 1.22 (s, 8H);

MS (ESI)  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

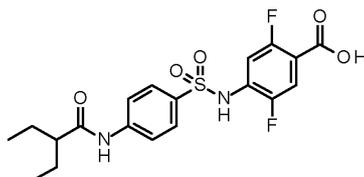
Соединения, приведенные в примере синтеза 2, примере синтеза 3, примере синтеза 5, примере синтеза 6, примерах синтеза 8-10, примере синтеза 12, примере синтеза 13 и примере синтеза 15, можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 1, путем конденсации соединения, полученного на стадии 2 в примере синтеза 1, с соответствующей карбоновой кислотой или хлорангидридом.

Пример синтеза 2. 4-[[4-(4-Ацетидамофенил)сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота



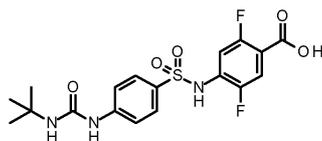
MS (ESI)  $m/z$  371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример синтеза 3. 4-[[4-(2-Этилбутаноиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота

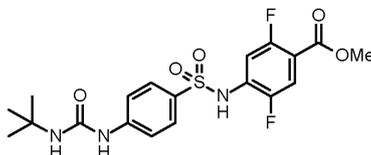


MS (ESI)  $m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример синтеза 4. 4-[[4-(трет-Бутилкарбамоиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота



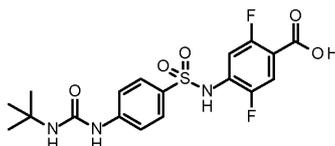
Стадия 1. Синтез метил-4-[[4-(трет-бутилкарбамоиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензоата



В раствор полученного на стадии 1 в примере синтеза 1 соединения (100 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (3 мл) последовательно добавляли 4-нитрофенил-хлорформиат (118 мг, 0,58 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (298 мкл, 1,75 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли трет-бутиламин (124 мкл, 1,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая трифторацетатную соль указанного соединения (15 мг, 10%).

MS (ESI)  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

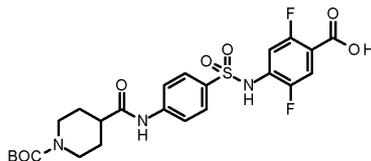
Стадия 2. Синтез 4-[[4-(трет-бутилкарбамоиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойной кислоты



В раствор полученного на стадии 1 соединения (15 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (204 мкл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 1, получая указанное соединение (9,5 мг, 65%).

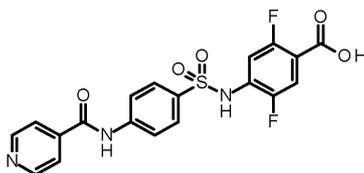
MS (ESI)  $m/z$  428  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 5. 4-[[4-[(1-трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбонил]амино]фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота



MS (ESI)  $m/z$  540  $[M+H]^+$ .

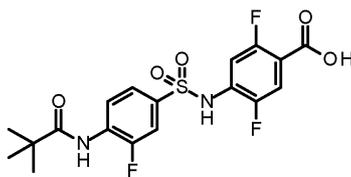
Пример синтеза 6. 2,5-Дифтор-4-[[4-(пиридин-4-карбониламино)фенил]сульфониламино]бензойная кислота



MS (ESI)  $m/z$  434  $[M+H]^+$ .

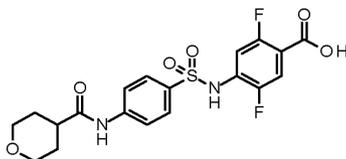
Соединения, приведенные в примере синтеза 7, примере синтеза 11, примере синтеза 14, примере синтеза 19, примере синтеза 20 и примере синтеза 21, можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 1, путем воздействия соответствующим нитроарилсульфонилхлоридным реагентом на метил-4-амино-2,5-дифторбензоат на стадии 1 в примере синтеза 1.

Пример синтеза 7. 4-[[4-(2,2-Диметилпропаноиламино)-3-фторфенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота



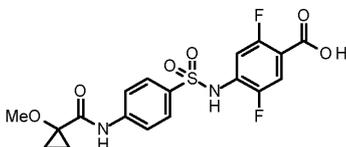
MS (ESI)  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 8. 2,5-Дифтор-4-[[4-(тетрагидропиран-4-карбониламино)фенил]сульфониламино]-бензойная кислота



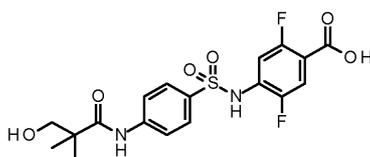
MS (ESI)  $m/z$  441  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 9. 2,5-Дифтор-4-[[4-[(1-метилциклопропанкарбонил)амино]фенил]сульфонил-амино]бензойная кислота



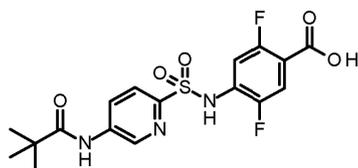
MS (ESI)  $m/z$  427  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 10. 2,5-Дифтор-4-[[4-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]фенил]сульфонил-амино]бензойная кислота



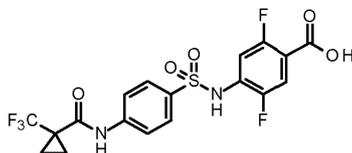
MS (ESI)  $m/z$  429  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 11. 4-[[5-(2,2-Диметилпропаноиламино)-2-пиридил]сульфониламино]-2,5-дифторбензойная кислота



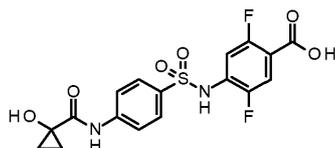
MS (ESI)  $m/z$  414  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 12. 2,5-Дифтор-4-[[4-[[1-(трифторметил)циклопропанкарбонил]амино]фенил]-сульфониламино]бензойная кислота



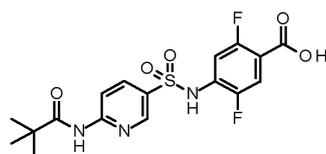
MS (ESI)  $m/z$  465  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 13. 2,5-Дифтор-4-[[4-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]фенил]-сульфониламино]бензойная кислота



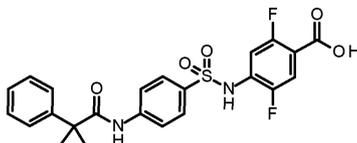
MS (ESI)  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 14. 4-[[6-(2,2-Диметилпропаноиламино)-3-пиридил]сульфонамино]-2,5-дифторбензойная кислота



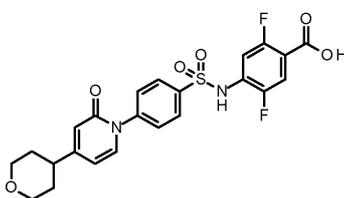
MS (ESI) m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример синтеза 15. 2,5-Дифтор-4-[[4-[(1-фенилциклопропанкарбонил)амино]фенил]сульфонил-амино]бензойная кислота

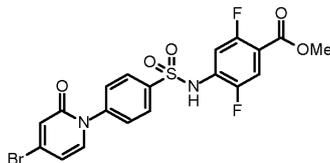


MS (ESI) m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример синтеза 16. 2,5-Дифтор-4-[[4-(2-оксо-4-тетрагидропиран-4-ил-1-пиридил)фенил]сульфонил-амино]бензойная кислота



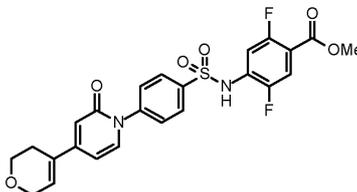
Стадия 1. Синтез метил-4-[[4-(4-бром-2-оксо-1-пиридил)-4-метиленциклогекса-1,5-диен-1-ил]сульфонамино]-2,5-дифторбензоата



В раствор 4-бром-1Н-пиридин-2-она (50 мг, 0,29 ммоль) в DMF (2,0 мл) последовательно добавляли [4-[(2,5-дифтор-4-метоксикарбонил-фенил)сульфамойл]-1-метилен-циклогекса-2,4-диен-1-ил]бороновую кислоту (0,11 г, 0,30 ммоль), способ получения которой описан в патентном документе (WO 02015/064580), ацетат меди(II) (52 мг, 0,29 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (98 мкл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 18 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (33 мг, 23%).

MS (ESI) m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>.

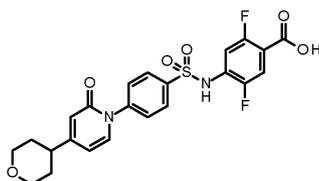
Стадия 2. Синтез метил-4-[[4-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-оксо-1-пиридил]-4-метиленциклогекса-1,5-диен-1-ил]сульфонамино]-2,5-дифторбензоата



В раствор полученного на стадии 1 соединения (33 мг, 0,066 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли 1 М водный раствор карбоната натрия (0,5 мл). Затем в эту смесь последовательно добавляли 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (21 мг, 0,10 ммоль) и бистрифенилфосфин-дихлорпалладий (II) (2,3 мг, 0,0032 ммоль), проводя реакцию в микроволновом устройстве при 130°C в течение 10 мин). Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (27 мг, 82%).

MS (ESI) m/z 503 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез 2,5-дифтор-4-[[4-(2-оксо-4-тетрагидропиран-4-ил-1-пиридил)фенил]сульфонил-амино]бензойной кислоты

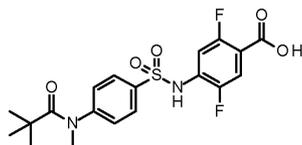


В раствор полученного на стадии 2 соединения (27 мг, 0,054 ммоль) в метаноле (3,0 мл) добавляли 10% палладий-углерод и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в метаноле (2,0 мл). В полученный раствор добавляли 4 М водный раствор гидроксида лития (0,6 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь нейтрализовали 1 М соляной кислотой и упаривали при пониженном давлении. После этого остаток подвергли обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (13 мг, 50%).

MS (ESI)  $m/z$  491  $[M+H]^+$ .

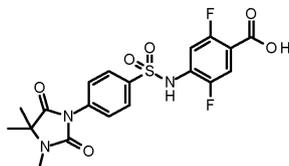
Соединения, приведенные в примере синтеза 17 и примере синтеза 18, можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 16, путем воздействия N-метилтриметилацетамидом или 1,5,5-триметилгидантоином на стадии 1 в примере синтеза 16.

Пример синтеза 17. 4-[[4-[2,2-Диметилпропаноил(метил)амино]фенил]сульфонамино]-2,5-дифторбензойная кислота



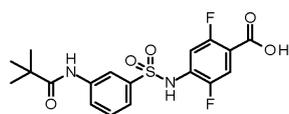
MS (ESI)  $m/z$  427  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 18. 2,5-Дифтор-4-[[4-(3,4,4-триметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)фенил]сульфонамино]бензойная кислота



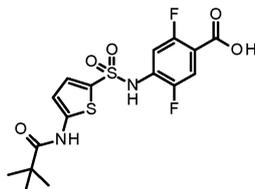
MS (ESI)  $m/z$  454  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 19. 4-[[3-(2,2-Диметилпропаноиламино)фенил]сульфонамино]-2,5-дифторбензойная кислота



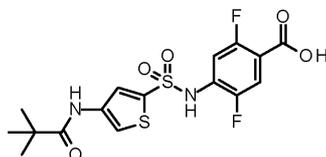
MS (ESI)  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 20. 4-[[5-(2,2-Диметилпропаноиламино)-2-тиенил]сульфонамино]-2,5-дифторбензойная кислота



MS (ESI)  $m/z$  419  $[M+H]^+$ .

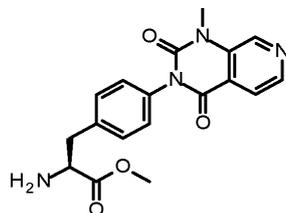
Пример синтеза 21. 4-[[4-(2,2-Диметилпропаноиламино)-2-тиенил]сульфонамино]-2,5-дифторбензойная кислота



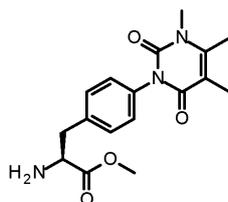
MS (ESI)  $m/z$  419  $[M+H]^+$ .

Соединения из примера синтеза 22, примера синтеза 26, примера синтеза 29, примера синтеза 32, примера синтеза 33 и примера синтеза 36 можно синтезировать в соответствии с методом, описанным в патентной литературе (WO 2013/161904).

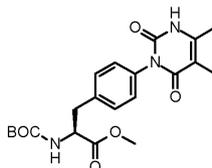
Пример синтеза 22. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноат



Пример синтеза 23. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3,4,5-триметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]пропаноат



Стадия 1. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[4-(5,6-диметил-2,4-диоксо-1H-пиримидин-3-ил)фенил]пропаноата

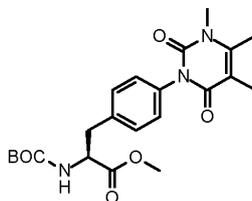


В раствор [4-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метокси-3-оксопропил]фенил]бороновой кислоты (9,2 г, 29 ммоль) в дихлорметане (100 мл), способ получения которой описан в патентной литературе (WO 2013/161904), последовательно добавляли ацетат меди (5,2 г, 29 ммоль), 5,6-диметилурацил (4,0 г, 29 ммоль) и триэтиламин (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит, а затем упаривали при пониженном давлении. После этого остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат от 5:1 до 1:1), получая указанное соединение (0,83 г, 7%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 7.17 (d,  $J=7.8$  Гц, 2H), 5.06 (d,  $J=8.7$  Гц, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (d,  $J=6.3$  Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.44 (s, 9H);

MS (ESI)  $m/z$  418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[4-(3,4,5-триметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]пропаноата

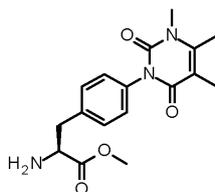


В раствор полученного на стадии 1 соединения (0,83 г, 2,0 ммоль) в DMF (15 мл) последовательно добавляли карбонат калия (0,85 г, 6,0 ммоль) и метилиодид (0,4 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении и туда же добавляли воду (20 мл) и этилацетат (30 мл). Полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом, а органический слой сушили над сульфатом натрия. Затем полученный продукт упаривали при пониженном давлении, получая указанное соединение (0,64 г, 75%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 7.13 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 5.05 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.13 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.43 (s, 9H);

MS (ESI)  $m/z$  432  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Синтез метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3,4,5-триметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]пропаноата

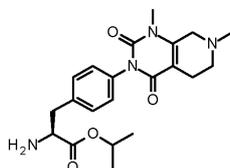


Полученное на стадии 2 соединение (0,64 г, 1,5 ммоль) растворяли в 4 М растворе соляной кислоты в этилацетате (40 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении и туда же добавляли этилацетат (30 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин твердое вещество собирали фильтрованием, получая гидрохлоридную соль указанного соединения (0,46 г, 93%).

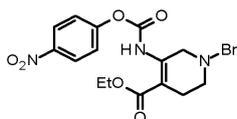
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.13 (d,  $J=8.4$  Гц, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91 (s, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример синтеза 24. Изопропил-(2S)-2-амино-3-[4-(1,7-диметил-2,4-диоксо-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноат

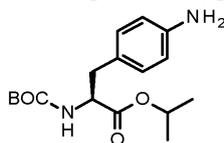


Стадия 1. Синтез этил-1-бензил-5-[(4-нитрофенокси)карбониламино]-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-карбоксилата



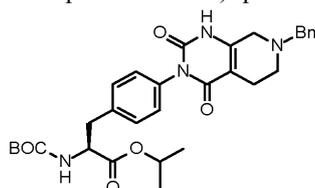
В раствор гидрохлорида этил-1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 6,7 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли ацетат аммония (5,2 г, 67 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении и добавляли дихлорметан и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. После подсушки над безводным сульфатом магния полученный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в дихлорметане (50 мл). Добавляли пиридин (0,6 мл), а затем 4-нитрофенил-хлорформиат (1,4 г, 6,7 ммоль) с охлаждением на льду, после чего перемешивали при такой же температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное соединение (0,49 г, 16%).

Стадия 2. Синтез изопропил-(2S)-3-(4-аминофенил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата



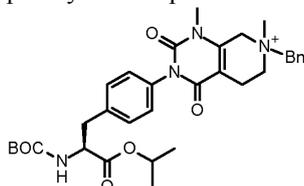
В раствор (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-нитрофенил)пропановой кислоты в DMF (15 мл) последовательно добавляли карбонат калия (3 г, 22 ммоль) и 2-йодпропан (2,0 мл) (2 г, 6,4 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. В реакционный раствор добавляли воду и трижды экстрагировали смесью этилацетата и гексана (1:1), а органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. После сушки над безводным сульфатом магния полученный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в метаноле (40 мл) и воде (4,0 мл). Последовательно добавляли порошок цинка (3,5 г, 54 ммоль) и хлорид аммония (0,52 г, 9,7 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционный раствор фильтровали через целит, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая трифторацетат указанного соединения

Стадия 3. Синтез изопропил-(2S)-3-[4-(7-бензил-2,4-диоксо-1,5,6,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата



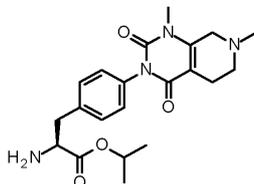
В раствор полученного на стадии 1 соединения (0,49 г, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) последовательно добавляли полученное на стадии 2 соединение (0,50 г, 1,1 ммоль) и DBU (0,42 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 18 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении и туда же добавляли этилацетат и воду. После двукратной экстракции этилацетатом органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем сушили над безводным сульфатом магния. После упаривания при пониженном давлении остаток подвергали обратноточной HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 1 в примере синтеза 4, получая трифторацетат указанного соединения (0,40 г, 51%).

Стадия 4. Синтез изопропил-(2S)-3-[4-(7-бензил-1,7-диметил-2,4-диоксо-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ий-3-ил)фенил]-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата



В раствор полученного на стадии 3 соединения (0,40 г, 0,59 ммоль) в DMF (3,5 мл) последовательно добавляли карбонат калия (0,30 г, 2,2 ммоль) и метилиодид (0,22 мл, 3,5 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток подвергали обратноточной HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 2, получая трифторацетат указанного соединения (0,30 г, 71%).

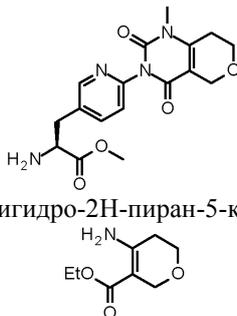
Стадия 5. Синтез изопропил-(2S)-2-амино-3-[4-(1,7-диметил-2,4-диоксо-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноата



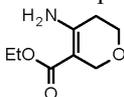
В раствор полученного на стадии 4 соединения (0,30 г, 0,43 ммоль) в изопропиловом спирте (5,0 мл) добавляли 10% палладий-углерода (50 мг) и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит, а затем упаривали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в 1,4-диоксане (2,0 мл) и изопропиловом спирте (1,0 мл). Добавляли 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (2,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем упаривали при пониженном давлении, получая гидрохлорид указанного соединения (0,15 г, 74%).

MS (ESI)  $m/z$  401  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 25. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(1-метил-2,4-диоксо-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3-пиридил]пропаноат



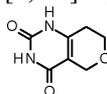
Стадия 1. Синтез этил-4-амино-3,6-дигидро-2H-пиран-5-карбоксилата



В раствор этил-4-оксотетрагидропиран-3-карбоксилата (0,54 г, 3,1 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли ацетат аммония (2,4 г, 31 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а затем туда же добавляли дихлорметан и насыщенную би-

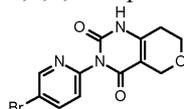
карбонатом натрия воду. После двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния, а затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное соединение (0,49 г, колич.).

Стадия 2. Синтез 1,5,7,8-тетрагидропирано[4,3-d]пиримидин-2,4-диона



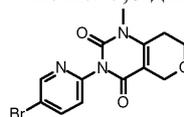
В раствор полученного на стадии 1 соединения (0,49 г, 3,1 ммоль) в ацетонитриле (6,0 мл) добавляли трихлорацетил-изоцианат (0,74 мл, 6,2 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и суспендировали в 8 М растворе аммиака в метаноле (5,0 мл). Суспензию перемешивали при 70°C в течение 18 ч и собирали твердое вещество фильтрованием, получая указанное соединение (0,30 г, 57%).

Стадия 3. Синтез 3-(5-бром-2-пиридил)-1,5,7,8-тетрагидропирано[4,3-d]пиримидин-2,4-диона



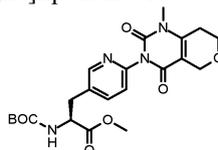
В раствор полученного на стадии 2 соединения (0,53 г, 3,2 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) последовательно добавляли 5-бром-2-йодпиридин (1,1 г, 3,7 ммоль), иодид меди (0,30 г, 1,6 ммоль) и DBU (0,93 мл, 6,4 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (0,26 г, 26%).

Стадия 4. Синтез 3-(5-бром-2-пиридил)-1-метил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-2,4-диона



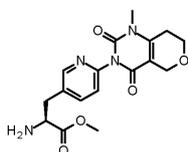
В раствор полученного на стадии 3 соединения (0,26 г, 0,80 ммоль) в DMF (2,0 мл) последовательно добавляли карбонат калия (0,33 г, 2,4 ммоль) и метилйодид (0,25 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (0,20 г, 74%).

Стадия 5. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[6-(1-метил-2,4-диоксо-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3-пиридил]пропаноата



Суспендировали порошкообразный цинк (0,12 г, 1,8 ммоль) в DMF (2,0 мл) и туда же добавляли йод (34 мг, 0,13 ммоль). Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Последовательно добавляли метил-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-йод-пропаноат (0,23 г, 0,70 ммоль) и йод (34 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. В отдельный сосуд вносили полученное на стадии 4 соединение (0,20 г, 0,59 ммоль) и растворяли в DMF (1,0 мл). Последовательно добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (14 мг, 0,015 ммоль) и SPhos (24 мг, 0,058 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Этот раствор вносили в приготовленный ранее смешанный раствор. После трех операций дегазации с замещением аргоном полученный смешанный раствор перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. После этого остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (0,12 г, 45%).

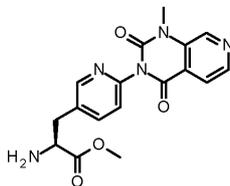
Стадия 6. Синтез метил-(2S)-2-амино-3-[6-(1-метил-2,4-диоксо-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-3-ил)-3-пиридил]пропаноата



Полученное на стадии 5 соединение (0,12 г, 0,26 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл) и метаноле (1,0 мл). Добавляли 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (1,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем упаривали при пониженном давлении, получая гидрохлорид указанного соединения (0,10 мг, колич.).

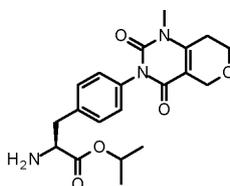
MS (ESI)  $m/z$  361  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 26. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-пиридил]пропаноат



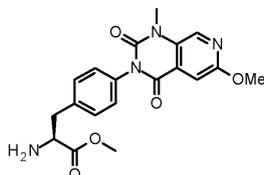
Соединения из примера синтеза 27, примера синтеза 31 и примера синтеза 40 можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 25, используя соответствующий 1,2-кетэфирный реагент на стадии 1 в примере синтеза 25.

Пример синтеза 27. Изопропил-(2S)-2-амино-3-[4-(1-метил-2,4-диоксо-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноат

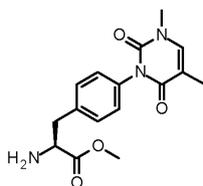


MS (ESI)  $m/z$  388  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 28. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(6-метокси-1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноат

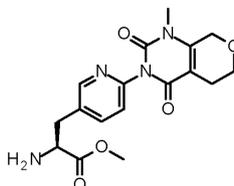


Пример синтеза 29. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3,5-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]пропаноат



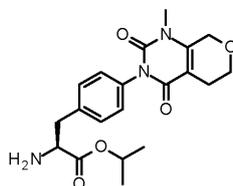
Соединение из примера синтеза 30 можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 25, используя этил-3-оксотетрагидропиран-4-карбоксилат на стадии 1 в примере синтеза 25.

Пример синтеза 30. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(1-метил-2,4-диоксо-6,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-пиридил]пропаноат



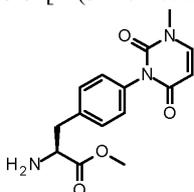
MS (ESI)  $m/z$  361  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 31. Изопропил-(2S)-2-амино-3-[4-(1-метил-2,4-диоксо-6,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноат

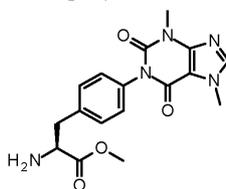


MS (ESI)  $m/z$  388  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 32. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3-метил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]пропаноат

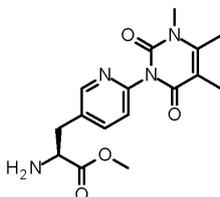


Пример синтеза 33. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3,7-диметил-2,6-диоксопурин-1-ил)фенил]пропаноат



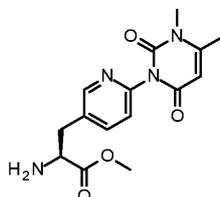
Соединение из примера синтеза 34 можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 25, используя 6-метилурацил или 5,6-диметилурацил на стадии 3 в примере синтеза 25.

Пример синтеза 34. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(3,4,5-триметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноат

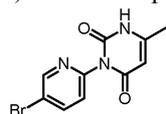


MS (ESI)  $m/z$  333  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 35. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(3,4-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноат



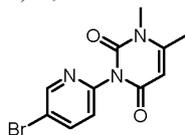
Стадия 1. Синтез 3-(5-бромпиридин-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



В раствор 6-метилурацила (0,40 г, 3,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) последовательно добавляли 5-бром 2-йодпиридин (1,1 г, 3,7 ммоль), йодид меди (0,30 г, 1,6 ммоль) и DBU (0,93 мл, 6,4 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали обратно-фазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное соединение (0,23 г, 26%).

MS (ESI)  $m/z$  282  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез 3-(5-бромпиридин-2-ил)-1,6-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона

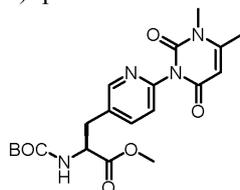


В раствор полученного на стадии 1 соединения (0,23 г, 0,82 ммоль) в DMF (2,0 мл) последовательно добавляли карбонат калия (0,33 г, 2,4 ммоль) и метилйодид (0,25 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток очищали таким же способом (фракционирование методом обратнофазовой HPLC), как и на стадии 1, получая указанное соединение (0,18 г, 74%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J=2.5$  Гц, 1H), 8.23 (dd,  $J=8.4$ , 2.6 Гц, 1H), 7.40 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  296  $[M+H]^+$ .

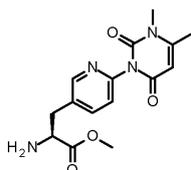
Стадия 3. Синтез метил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-(3,4-диметил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-3-ил)пропаноата



Суспендировали порошкообразный цинк (0,12 г, 1,8 ммоль) в DMF (2,0 мл), туда же добавляли йод (34 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Последовательно добавляли метил-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-йод-пропаноат (0,23 г, 0,70 ммоль) и йод (34 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. В другой сосуд вносили полученное на стадии 2 соединение (0,18 г, 0,60 ммоль) и растворяли в DMF (1,0 мл). Последовательно добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (14 мг, 0,015 ммоль) и SPhos (24 мг, 0,058 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Этот раствор вносили в приготовленный ранее смешанный раствор. После трех операций дегазации с замещением аргоном полученный смешанный раствор перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. После этого остаток очищали таким же способом (фракционирование методом обратнофазовой HPLC), как и на стадии 1, получая указанное в заголовке соединение (0,11 г, 43%).

MS (ESI)  $m/z$  419  $[M+H]^+$ .

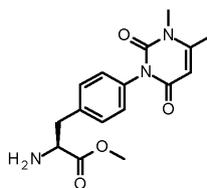
Стадия 4. Синтез метил-(2S)-2-амино-3-[6-(3,4-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]-пропаноата



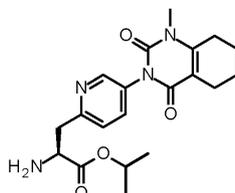
Полученное на стадии 3 соединение (0,11 г, 0,26 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,0 мл) и метаноле (1,0 мл). Добавляли 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (1,0 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем упаривали при пониженном давлении, получая гидрохлорид указанного соединения (0,10 мг, колич.).

MS (ESI)  $m/z$  319  $[M+H]^+$ .

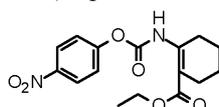
Пример синтеза 36. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3,4-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]-пропаноат



Пример синтеза 37. Изопропил-(2S)-2-амино-3-[5-(1-метил-2,4-диоксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-3-ил)-2-пиридил]пропаноат



Стадия 1. Синтез этил-2-[(4-нитрофенокси)карбониламино]циклогексен-1-карбоксилата

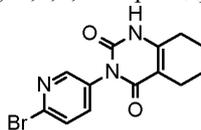


Растворяли этил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (1,5 мл, 8,823 ммоль) в метаноле (90 мл). В раствор добавляли ацетат аммония (6,80 г, 88,23 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 14 ч. После удаления растворителя из реакционного раствора при пониженном давлении в остаток добавляли этилацетат, органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором и сушили полученный органический слой над безводным сульфатом на-

трия. Нерастворимые вещества отфильтровывали, а остаток растворяли в дихлорметане (45 мл). В этот раствор добавляли пиридин (0,86 мл, 10,65 ммоль) и охлаждали до 0°C. Затем туда же добавляли (4-нитрофенил)карбонхлоридат (1,879 г, 9,322 ммоль) и перемешивали смесь в течение 14 ч, постепенно возвращаясь к комнатной температуре. После удаления растворителя из реакционного раствора при пониженном давлении полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, гексан/этилацетат), получая указанное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (2,72 г, 94,0%).

MS (ESI) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>.

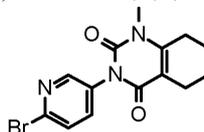
Стадия 2. Синтез 3-(6-бром-3-пиридил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-хиназолин-2,4-диона



Полученное на стадии 1 соединение (1,47 г, 4,401 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (45 мл), добавляли 6-бромпиридин-3-амин (0,795 г, 4,621 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,31 мл, 8,802 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 17 ч. После удаления растворителя из реакционного раствора при пониженном давлении полученный остаток очищали таким же способом (фракционирование методом обратнофазовой HPLC), как и на стадии 1 в примере синтеза 4, получая указанное в заголовке соединение (719 мг, 30,2%).

MS (ESI) m/z 322 [M+H]<sup>+</sup>.

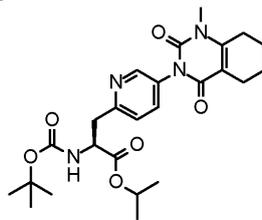
Стадия 3. Синтез 3-(6-бром-3-пиридил)-1-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолазин-2,4-диона



Полученное на стадии 2 соединение (719 мг, 2,322 ммоль) растворяли в диметилформамиде (8 мл), добавляли карбонат калия (770 мг, 5,580 ммоль) и метилйодид (207 мкл, 3,348 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционный раствор добавляли этилацетат, а затем промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества отфильтровывали, удаляли растворитель при пониженном давлении, получая остаток. Полученный остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 1 в примере синтеза 4, получая указанное в заголовке соединение (269 мг, 35,9%).

MS (ESI) m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>.

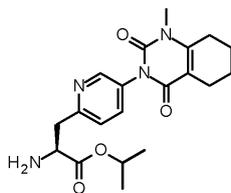
Стадия 4. Синтез изопропил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[5-(1-метил-2,4-диоксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолазин-3-ил)-2-пиридил]пропаноата



Суспендировали порошкообразный цинк (157 мг, 2,40 ммоль) в DMF (2,0 мл), добавляли йод (46,3 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. После этого добавляли метил-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-йод-пропаноат (269 мг, 0,801 ммоль) и йод (46,3 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. В другой сосуд вносили полученное на стадии 3 соединение (256 мг, 0,801) и растворяли в DMF (2,0 мл). Последовательно добавляли трис-(дибензилиден)ацетондипалладий(0) (18,3 мг, 0,020 ммоль) и SPhos (32,9 мг, 0,0801 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Этот раствор вносили в приготовленный ранее смешанный раствор. После трех операций дегазации с замещением аргоном полученный смешанный раствор перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем в него добавляли воду (25 мл) и дихлорметан (25 мл). После фильтрации через целит и двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (223 мг, 57,3%).

MS (ESI) m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. Синтез гидрохлорида изопропил-(2S)-2-амино-3-[5-(1-метил-2,4-диоксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-3-ил)-2-пиридил]пропаноата

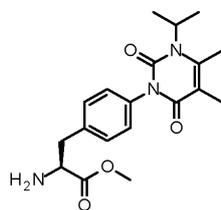


Полученное на стадии 4 соединение (223 мг, 0,459 ммоль) растворяли в этилацетате (3 мл). В этот раствор добавляли 4н. раствор соляной кислоты в этилацетате (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. После удаления растворителя из реакционного раствора при пониженном давлении остаток подвергали лиофилизации, получая указанное в заголовке соединение (219 мг, колич.).

MS (ESI)  $m/z$  387  $[M+H]^+$ .

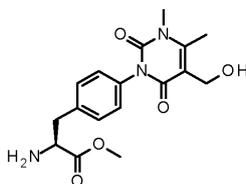
Соединение из примера синтеза 38 можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере синтеза 23, воздействуя 2-йодпропаном на стадии 2 в примере синтеза 23.

Пример синтеза 38. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-(3-изопропил-4,5-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)фенил]пропаноат

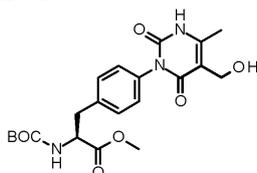


MS (ESI)  $m/z$  360  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 39. Метил-(2S)-2-амино-3-[4-[5-(гидроксиметил)-3,4-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил]фенил]пропаноат



Стадия 1. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[4-(5-(гидроксиметил)-6-метил-2,4-диоксо-1H-пиримидин-3-ил)фенил]пропаноата

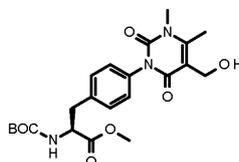


В раствор [4-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метокси-3-оксопропил]фенил]бороновой кислоты (0,15 г, 0,47 ммоль) в DMSO (1 мл), способ получения которой описан в патентной литературе (WO 2013/161904), последовательно добавляли ацетат меди (90 мг, 0,47 ммоль), 5-(гидроксиметил)-6-метилпиримидин-2,4-(1H,3H-дион (78 мг, 0,5 ммоль) и пиридин (0,08 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит, а затем упаривали при пониженном давлении. После этого полученный остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 1 в примере синтеза 4, получая указанное соединение (69 мг, 33,9%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.17 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 3H), 7.13-7.03 (m, 2H), 4.26-4.10 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J=14.0$ , 4.8 Гц, 1H), 2.91 (dd,  $J=13.8$ , 10.2 Гц, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (s, 9H);

MS (ESI)  $m/z$  434  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[4-{5-(гидроксиметил)-3,4-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил}фенил]пропаноата

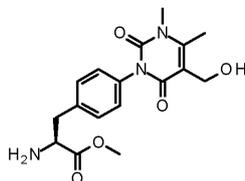


В раствор полученного на стадии 1 соединения (69 мг, 0,16 ммоль) в DMF (1 мл) последовательно

добавляли карбонат калия (24 мг, 0,17 ммоль) и метилйодид (0,012 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении. После этого полученный остаток подвергали обратнoфазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 1 в примере синтеза 4, получая указанное соединение (34 мг, 47,5%).

MS (ESI)  $m/z$  448  $[M+H]^+$ .

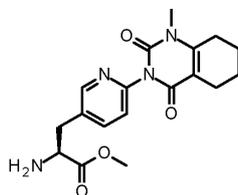
Стадия 3. Синтез метил-(2S)-2-амино-3-[4-[5-(гидроксиметил)-3,4-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил]фенил]пропаноата



Полученное на стадии 2 соединение (14 мг, 0,031 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая трифторацетат указанного в заголовке соединения (15 мг, колич.).

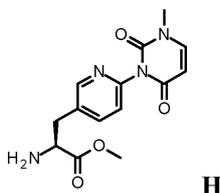
MS (ESI)  $m/z$  348  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 40. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(1-метил-2,4-диоксо-5,6,7,8-тетрагидрохинозаолин-3-ил)-3-пиридил]пропаноат

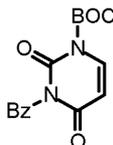


MS (ESI)  $m/z$  359  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 41. Метил-(2S)-2-амино-3-[6-(3-метил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноат



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-бензоил-2,4-диоксопиримидин-1-карбоксилата

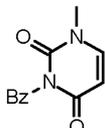


В раствор урацила (5,0 г, 45 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) последовательно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (10,2 г, 47 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (55 мг, 0,45 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали этилацетатом. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (7,9 мл, 45 ммоль). Добавляли бензоилхлорид (5,3 г, 37 ммоль) с охлаждением на льду и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. В реакционный раствор добавляли воду и дважды экстрагировали смесь дихлорметаном. Органический слой последовательно промывали 0,5 М соляной кислотой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. После упаривания при пониженном давлении остаток промывали этилацетатом, получая указанное в заголовке соединения (9,4 г, 66%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.15 (dd,  $J=8.5$ , 1.6 Гц, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 5.98 (dd,  $J=8.4$ , 1.7 Гц, 1H), 1.54 (d,  $J=1.6$  Гц, 9H);

MS (ESI)  $m/z$  317  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез 3-бензоил-1-метилпиримидин-2,4-диона



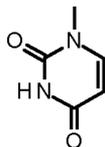
В раствор полученного на стадии 1 соединения (9,4 г, 30 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли

трифторуксусную кислоту (8,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл). Последовательно добавляли карбонат калия (4,5 г, 33 ммоль) и метилиодид (2,8 мл, 45 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. В реакционный раствор добавляли воду (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Собирали твердое вещество фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение (7,4 г, колич.).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.96 (dd,  $J=8.0, 1.3$  Гц, 2H), 7.87 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.60 (dd,  $J=8.4, 7.2$  Гц, 2H), 5.81 (dd,  $J=7.9, 0.6$  Гц, 1H), 3.32 (s, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  231  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Синтез 1-метилурацила

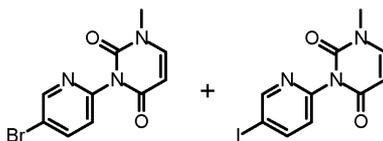


К полученному на стадии 2 соединению (7,4 г, 30 ммоль) добавляли 8 М раствор аммиака в метаноле (50 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием (первые кристаллы), а фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток промывали этилацетатом (вторые кристаллы) и собирали полученное твердое вещество, получая указанное в заголовке соединение (4,2 г, колич.).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.21 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 5.51 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 3.22 (s, 3H);

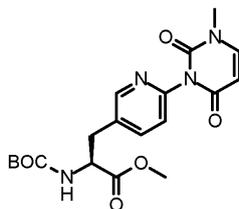
MS (ESI)  $m/z$  127  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4. Синтез смеси 3-(5-бром-2-пиридил)-1-метил-пиримидин-2,4-диона и 3-(5-йод-2-пиридил)-1-метил-пиримидин-2,4-диона



В раствор полученного на стадии 3 соединения (0,22 г, 1,7 ммоль) в DMF (5,0 мл) последовательно добавляли 5-бром-2-йодпиридин (0,74 г, 2,6 ммоль), йодид меди (0,50 г, 2,6 ммоль) и триметиламин (1,0 мл, 6,9 ммоль) и перемешивали смесь при  $140^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли воду (25 мл) и дихлорметан (25 мл). После фильтрования через целит и двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая смесь (1:1) указанных соединений (0,29 г).

Стадия 5. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[6-(3-метил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноата



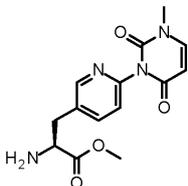
Суспендировали порошкообразный цинк (96 мг, 1,5 ммоль) в DMF (2,0 мл), туда же добавляли йод (26 мг, 0,10 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Последовательно добавляли метил-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-йод-пропаноат (0,19 г, 0,59 ммоль) и йод (26 мг, 0,10 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. В другой сосуд вносили полученную на стадии 4 смесь (0,29 г) и растворяли в DMF (1,0 мл). Последовательно добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22 мг, 0,024 ммоль) и SPhos (20 мг, 0,049 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Этот раствор вносили в приготовленный ранее смешанный раствор. После трех операций дегазации с замещением аргоном полученный смешанный раствор перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли воду (25 мл) и дихлорметан (25 мл). После фильтрования через целит и двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (0,21 г).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J=2.3$  Гц, 1H), 7.92-7.72 (m, 2H), 7.44 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.30

(d, J=8.0 Гц, 1H), 5.77 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (dd, J=13.9, 4.8 Гц, 1H), 2.94 (dd, J=14.1, 10.6 Гц, 1H), 1.34 (s, 9H);

MS (ESI) m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

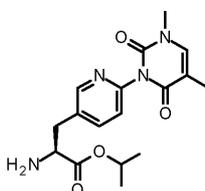
Стадия 6. Синтез метил-(2S)-2-амино-3-[6-(3-метил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]-пропаноата



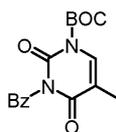
Полученное на стадии 5 соединение (0,21 г, 0,52 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,0 мл) и метаноле (1,0 мл). Туда же добавляли 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (2,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем упаривали при пониженном давлении, получая гидрохлорид указанного в заголовке соединения (0,18 г, колич.).

MS (ESI) m/z 305 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример синтеза 42. Изопропил-(2S)-2-амино-3-[6-(3,5-диметил-2,6-диоксопиримидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноат, соль TFA



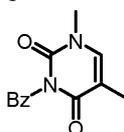
Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-бензоил-5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилата



Аналогично стадии 1 в примере синтеза 40, растворяли трет-бутил-5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилат (3,0 г, 13,3 ммоль), полученный из тимина, в дихлорметане (30 мл) и туда же добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,4 мл, 20 ммоль). Добавляли бензоилхлорид (2,3 г, 16,4 ммоль) с охлаждением на льду и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. В реакционный раствор добавляли воду и экстрагировали смесь подвергали дихлорметаном. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. После упаривания при пониженном давлении остаток промывали этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение.

MS (ESI) m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>.

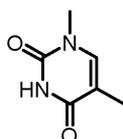
Стадия 2. Синтез 3-бензоил-1,5-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



К полученному на стадии 1 соединению добавляли 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (15 мл) и 1,4-диоксан (15 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали смесью этилацетата и гексана, получая белое твердое вещество (2,87 г). Полученное твердое вещество растворяли в ацетонитриле (60 мл), туда же последовательно добавляли карбонат калия (2,6 г, 18,8 ммоль) и метилиодид (1,6 мл, 25,7 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а затем добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем сушили над безводным сульфатом магния.

MS (ESI) m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>.

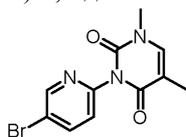
Стадия 3. Синтез 1-метил-тимина



К полученному на стадии 1 соединению добавляли 8 М раствор аммиака в метаноле (10 мл) и мета-

нол (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали метанолом, получая указанное в заголовке соединение (1,25 г). MS (ESI)  $m/z$  141  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. Синтез 3-(5-бромпиридин-2-ил)-1,5-диметилпириимидин-2,4(1H,3H)-диона

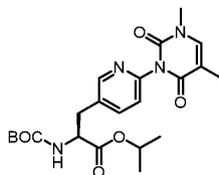


В раствор полученного на стадии 1 соединения (712 мг, 5,08 ммоль) в DMF последовательно добавляли 5-бром-2-йодпиридин (1,44 г, 5,08 ммоль), йодид меди (967 мг, 5,15 ммоль) и триэтиламин (0,71 мл, 5,48 ммоль) и перемешивали смесь при 140°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли воду и дихлорметан. После фильтрования через целит и двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 23%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J=2.5$  Гц, 1H), 8.24 (dd,  $J=8.4, 2.6$  Гц, 1H), 7.72 (d,  $J=1.4$  Гц, 1H), 7.42 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

MS (ESI)  $m/z$  296  $[M+H]^+$ .

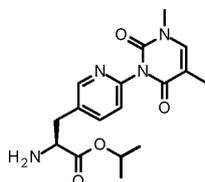
Стадия 5. Синтез метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[6-(3,5-диметил-2,6-диоксопириимидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноата



Суспендировали порошкообразный цинк (232 мг, 3,55 ммоль) в DMF (5 мл), туда же добавляли йод (75 мг, 0,30 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Последовательно добавляли изопропил-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-йод-пропаноат (422 мг, 1,18 ммоль) и йод (75 мг, 0,30 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. В другой сосуд вносили полученное на стадии 4 соединение (350 мг, 1,18 ммоль) и растворяли в DMF (5 мл). Последовательно добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль) и SPhos (49 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Этот раствор вносили в приготовленный ранее смешанный раствор. После трех операций дегазации с замещением аргоном полученный смешанный раствор перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (25 мл) и дихлорметан (25 мл). После фильтрования через целит и двукратной экстракции дихлорметаном органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (404 мг, 77%).

MS (ESI)  $m/z$  447  $[M+H]^+$ .

Стадия 6. Синтез TFA-соли изопропил-(2S)-2-амино-3-[6-(3,5-диметил-2,6-диоксопириимидин-1-ил)-3-пиридил]пропаноата

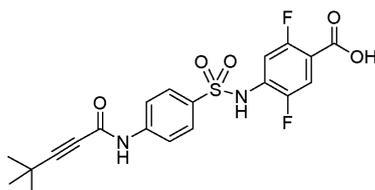


Полученное на стадии 5 соединение (93 мг, 0,21 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Выпаривали растворитель при пониженном давлении, а затем лиофилизировали с добавлением воды, получая указанное в заголовке соединения (96 мг, 81%).

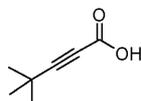
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 3H), 8.45 (d,  $J=2.4$  Гц, 1H), 7.87 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Гц, 1H), 7.71 (d,  $J=1.3$  Гц, 1H), 7.36 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 4.91 (p,  $J=6.2$  Гц, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J=14.3, 5.9$  Гц, 1H), 3.11 (dd,  $J=14.3, 8.6$  Гц, 1H), 1.83 (d,  $J=1.0$  Гц, 3H), 1.16 (d,  $J=6.2$  Гц, 3H), 1.06 (d,  $J=6.2$  Гц, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  347  $[M+H]^+$ .

Пример синтеза 43. 4-((4-(4,4-Диметилпент-2-инамидо)фенил)сульфонамидо)-2,5-дифторбензойная кислота



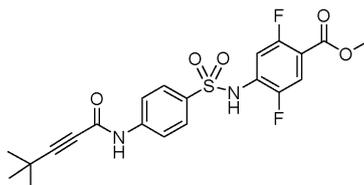
Стадия 1. Синтез 4,4-диметилпент-2-иновой кислоты



В раствор 3,3-диметил-1-бутина (5,5 г, 67 ммоль) в THF (100 мл) при  $-65^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота по каплям добавляли N-бутиллитий (29 мл, 73,8 ммоль, 2,5 М раствор в гексане). Реакционный раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. После 20-минутного пропускания газообразного диоксида углерода, подсушенного концентрированной серной кислотой, реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию останавливали добавлением воды (30 мл), подкисляли добавлением 10% соляной кислоты и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой последовательно промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия (50 мл, дважды) и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный препарат указанного в заголовке соединения (9,5 г).

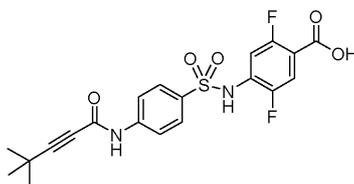
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70 (br, s, 1H), 1.26 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез метил-4-((4-(4,4-диметилпент-2-инамидо)фенил)сульфонамидо)-2,5-дифторбензоата



В раствор полученного на стадии 1 соединения (74 мг, 0,585 ммоль) и полученного на стадии 2 в примере синтеза 1 соединения (200 мг, 0,585 ммоль) в DMF (10 мл) последовательно добавляли НАТУ (267 мг, 0,702 ммоль) и N,N-диизопропиламин (1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. В реакционный раствор добавляли воду (50 мл), а затем проводили экстракцию этилацетатом (50 мл, 3 раза). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), получая указанное в заголовке соединение (157 мг, 87%).

Стадия 3. Синтез 4-((4-(4,4-диметилпент-2-инамидо)фенил)сульфонамидо)-2,5-дифторбензойной кислоты

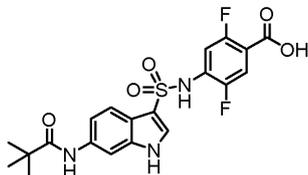


Полученное на стадии 2 соединение (157 мг, 0,35 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл) и воде (2 мл), добавляли гидроксид лития моногидрат (44 мг, 1,05 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После упаривания при пониженном давлении реакционный раствор доводили до pH 3-4 с помощью 1 М соляной кислоты и собирали белое твердое вещество фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение (132 мг, 87%).

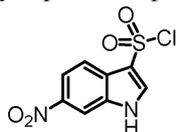
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.25 (br, s, 1H), 10.96-10.86 (m, 2H), 7.85-7.74 (m, 4H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 1.25 (m, 9H);

MS (ESI)  $m/z$  437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример синтеза 44. 2,5-Дифтор-4-((6-пиваламидо-1H-индол)-3-сульфонамидо)бензойная кислота



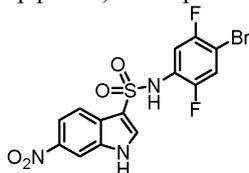
## Стадия 1. Синтез 6-нитро-1H-индол-3-сульфонилхлорида



В раствор сульфата натрия (74,6 г, 18,5 ммоль) и хлорсерной кислоты (45,1 мл, 678,0 ммоль) в хлороформе (454 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор 6-нитро-1H-индола (3,0 г, 18,5 ммоль) в хлороформе (302 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционный раствор медленно выливали в воду с перемешиванием, а затем собирали твердое вещество фильтрованием и высушивали, получая неочищенный препарат указанного в заголовке соединения (13 г, 68%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (br, s 1H), 8.51 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.32 (q, J=10.8, 6.4 Гц, 1H), 8.24 (d, J=3.2 Гц, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Гц, 1H).

## Стадия 2. Синтез N-(4-бром-2,5-дифторфенил)-6-нитро-1H-индол-3-сульфонамида

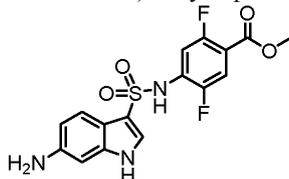


Полученный на стадии 1 неочищенный продукт (11,0 г) и раствор 4-бром-2,5-дифторанилина (8,76 г, 42,3 ммоль) в пиридине (110 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После упаривания реакционного раствора при пониженном давлении остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 8,3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.57 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.37 (q, J=6.4, 5.2 Гц, 1H), 8.10 (d, J=12.0 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H);

MS (ESI) m/z 430 [M-H].

## Стадия 3. Синтез метил-4-((6-амино-1H-индол)-3-сульфонамидо)-2,5-дифторбензоата

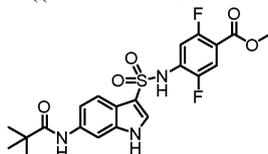


Полученное на стадии 2 соединение (1,5 г, 3,5 ммоль), ацетат палладия (313 мг, 1,4 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (1,15 г, 2,1 ммоль) и триметиламин (703 мг, 7,0 ммоль) суспендировали в DMSO (150 мл) и метаноле (150 мл) и перемешивали суспензию в течение ночи в атмосфере монооксида углерода при 100°C и 4 МПа. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, после чего добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан = 20:1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 15%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.48 (q, J=11.2, 6.8 Гц, 1H), 7.37 (q, J=6.4, 5.2 Гц, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 3.82 (s, 3H);

MS (ESI) m/z 380 [M-H].

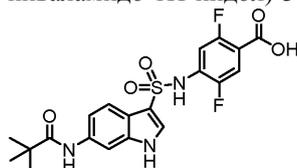
## Стадия 4. Синтез метил-2,5-дифтор-4-((6-пиваламидо-1H-индол)-3-сульфонамидо)бензоата



Полученное на стадии 3 соединение (200 мг, 0,52 ммоль), хлорид пивалиновой кислоты (76 мг, 0,63 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (7 капля) растворяли в дихлорметане (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. После упаривания реакционного раствора остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), получая указанное в заголовке соединение (110 мг, 45%).

MS (ESI) m/z 466 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5. Синтез 2,5-дифтор-4-((6-пиваламидо-1H-индол)-3-сульфонамидо)бензойной кислоты

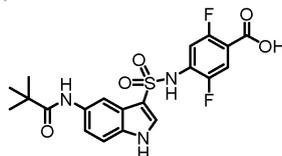


Полученное на стадии 4 соединение (110 мг, 0,24 ммоль) растворяли в THF (1 мл), добавляли 2 М водный раствор гидроксида лития (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривали, а затем очищали методом обратнофазовой HPLC, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 38%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 7.47 (q,  $J=10.8, 6.8$  Гц, 1H), 7.38 (q,  $J=12.0, 11.6$  Гц, 1H), 7.21 (q,  $J=8.8, 8.8$  Гц, 1H), 1.30 (s, 9H);

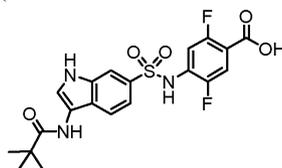
MS (ESI)  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример синтеза 45. 2,5-Дифтор-4-((5-пиваламидо-1H-индол)-3-сульфонамидо)бензойная кислота

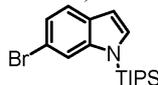


Указанное соединение получали таким же способом, как и в примере синтеза 44.

Пример синтеза 46. 2,5-Дифтор-4-((3-пиваламидо-1H-индол)-6-сульфонамидо)бензойная кислота

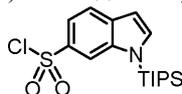


## Стадия 1. Синтез 6-бром-1-(триизопропилсилил)-1H-индола



В раствор 6-бром-1H-индола (5,0 г, 25,5 ммоль) в THF (100 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (1,33 г, 33,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Затем медленно добавляли триизопропилсилилхлорид (5,4 г, 28,05 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор выливали в воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединения (8,6 г, 91%).

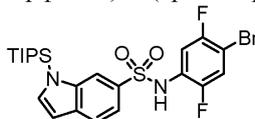
Стадия 2. Синтез 1-(триизопропилсилил)-1H-индол-6-сульфонилхлорида



В раствор полученного на стадии 1 соединения (4,4 г, 12,5 ммоль) в THF (80 мл) N-добавляли бутиллитий (2,5 М, 6 мл, 15 ммоль) при  $-65^\circ\text{C}$  и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционный раствор продували двуокисью серы при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Затем добавляли N-хлорсукцинимид (2,0 г, 15 ммоль), смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционный раствор выливали в воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединения (1,48 г, 30%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.15 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез N-(4-бром-2,5-дифторфенил)-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-6-сульфонамида

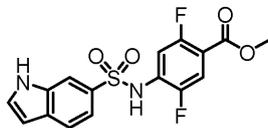


Раствор полученного на стадии 2 соединения (984 мг, 2,64 ммоль) в пиридине (10 мл) и 4-бром-2,5-дифторанилин (500 мг, 2,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл, дважды). После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) получали указанное в заголовке соединения (1,5 г, 8,3%). Органический

слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл), а твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали, получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 38%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.65-7.25 (m, 4H), 6.77-6.59 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 3H), 1.09 (d,  $J=7.5$  Гц, 6H), 1.00 (d,  $J=10.5$  Гц, 12H).

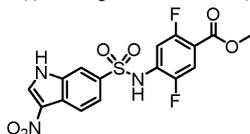
Стадия 4. Синтез метил-2,5-дифтор-4-(1H-индол-6-сульфонамидо)бензоата



Указанное соединение получали таким же способом, как и на стадии 3 в примере синтеза 44, используя соединение, полученное на стадии 3.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.56 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

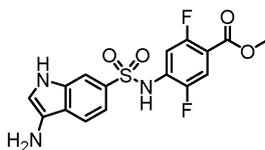
Стадия 5. Синтез метил-2,5-дифтор-4-(3-нитро-1H-индол)-6-сульфонамидо)бензоата



Раствор полученного на стадии 4 соединения (200 мг, 0,546 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) охлаждали на льду и шприцем добавляли азотную кислоту (1 мл), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (140 мг, 63%).

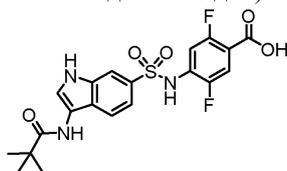
$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.03 (brs, 1H), 11.10 (brs, 1H), 8.89-8.87 (m, 1H), 8.26 (d,  $J=8.7$  Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.82 (dd,  $J=8.7$  Гц, 1.5 Гц, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 3.79 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез метил-4-(3-амино-1H-индол)-6-сульфонамидо)-2,5-дифторбензоата



В раствор полученного на стадии 5 соединения в метаноле (5 мл) добавляли палладий-углерод (30 мг) и триметиламин (3 капли) и перемешивали смесь в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционный раствор фильтровали, а фильтрат упаривали, получая указанное в заголовке соединение (108 мг, 98%).

Стадия 7. Синтез 2,5-дифтор-4-(3-пиваламидо-1H-индол)-6-сульфонамидо)бензойной кислоты

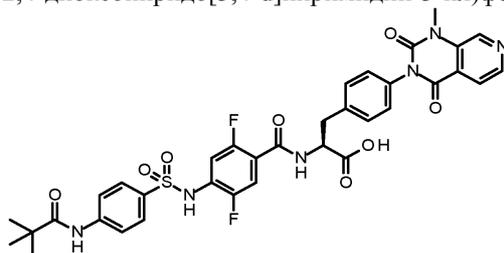


Указанное соединение получали таким же способом, как и на стадии 4 и стадии 5 в примере синтеза 44, используя соединение, полученное на стадии 6.

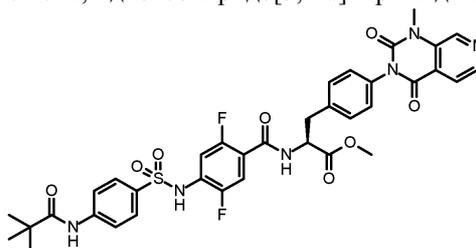
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 1.37 (m, 9H);

MS (ESI)  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 1. (2S)-2-[[4-[[4-(2,2-Диметилпропаноиламино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензоил]амино]-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропановая кислота (A1)

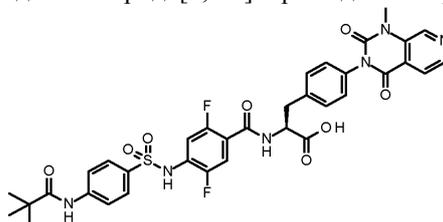


Стадия 1. Синтез метил-(2S)-2-[[4-[[4-(2,2-диметилпропаноиломино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензоил]амино]-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноата



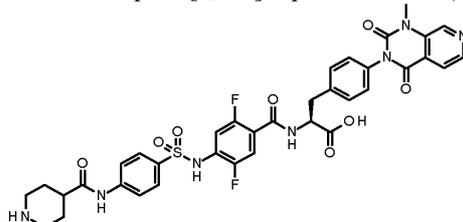
В раствор соединения (50 мг, 0,12 ммоль) из примера синтеза 1 и гидрохлорида соединения (52 мг, 0,13 ммоль) из примера синтеза 22 в DMF (2,0 мл) последовательно добавляли HATU (55 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропиламин (62 мкл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение (64 мг, 71%).

Стадия 2. Синтез (2S)-2-[[4-[[4-(2,2-диметилпропаноиломино)фенил]сульфониламино]-2,5-дифторбензоил]амино]-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропановой кислоты

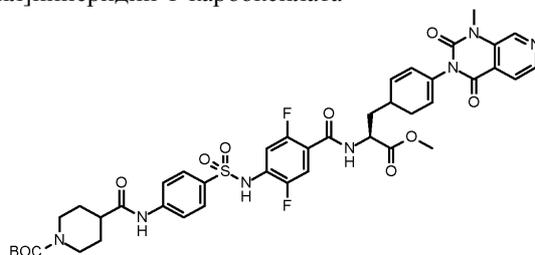


В раствор полученного на стадии 1 соединения (64 мг, 0,085 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) последовательно добавляли воду (2,0 мл) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,26 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную смесь нейтрализовали добавлением 1 М соляной кислоты и упаривали при пониженном давлении. После этого остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение (54 мг, 87%).

Пример 2. (2S)-2-[[2,5-Дифтор-4-[[4-(пиперидин-4-карбониламино)фенил]сульфониламино]-бензоил]амино]-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропановая кислота (A6)

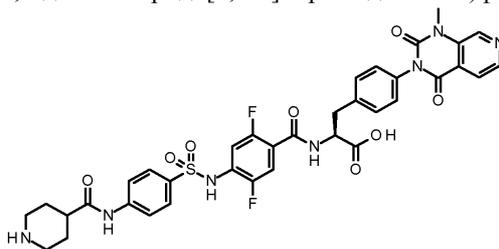


Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-[[4-[[2,5-дифтор-4-[[[(1S)-2-метокси-1-[[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)циклогекса-2,4-диен-1-ил]метил]-2-оксо-этил]карбамоил]фенил]-сульфамоил]фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата



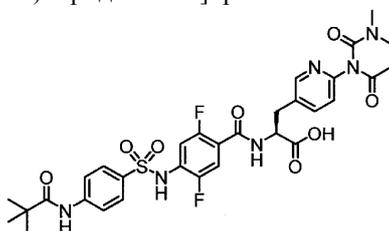
В раствор соединения (40 мг, 0,074 ммоль) из примера синтеза 5 и гидрохлорида соединения (32 мг, 0,082 ммоль) из примере синтеза 22 в DMF (2,0 мл) последовательно добавляли HATU (34 мг, 0,089 ммоль) и N,N-диизопропиламин (33 мкл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2. Синтез (2S)-2-[[2,5-дифтор-4-[[4-(пиперидин-4-карбониламино)фенил]сульфонамино]бензоил]амино]-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропановой кислоты



К полученному на стадии 1 соединению добавляли воду (2,0 мл) и 4 М соляную кислоту в 1,4-диоксане и перемешивали смесь при 50°C в течение 18 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая трифторацетат указанного в заголовке соединения (4,5 мг, 8,0% для 2 стадий).

Пример 3. (2S)-2-[2,5-Дифтор-4-[(4-пиваламидофенил)сульфонамидо]бензамидо]-3-[6-(3-метил-2,6-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиримидин-3-ил]пропановая кислота (A75)



В раствор A53 (10,3 мг, 0,015 ммоль) в метаноле добавляли каталитическое количество 5% родия-углерода и проводили реакцию при 70°C и 60 бар. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение.

Каждое из соединений, приведенных в табл. 1, синтезировали таким же способом, как и соединение в примере 1, используя соответствующее промежуточное соединение карбоновой кислоты, выбранное из примеров синтеза 1-21 и примеров синтеза 43-46, промежуточное соединение амина, выбранное из примеров синтеза 22-42, или его соль.

Таблица 1-1

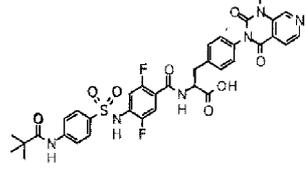
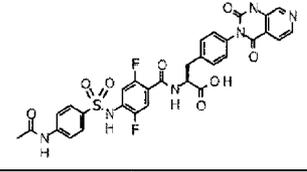
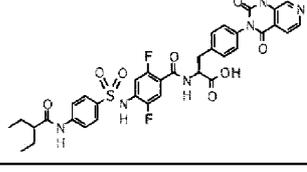
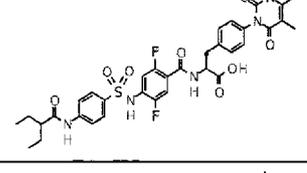
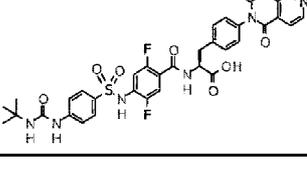
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A1		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 – 8.47 (m, 2H), 7.98 – 7.67 (m, 5H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 3H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 735[M+H] <sup>+</sup> .
A2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 – 8.51 (m, 2H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 4.62 (ddd, J = 10.1, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z 693 [M+H] <sup>+</sup> ; MS (ESI) m/z 693[M+H] <sup>+</sup> .
A3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.91 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 – 8.50 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 1.62 – 1.37 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 749[M+H] <sup>+</sup> .
A4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.89 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 4H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.64 – 1.37 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 726[M+H] <sup>+</sup> .
A5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.58 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 750[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-2

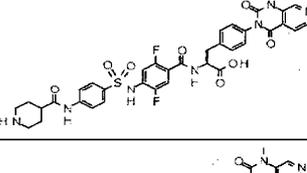
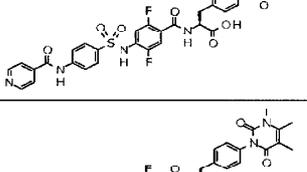
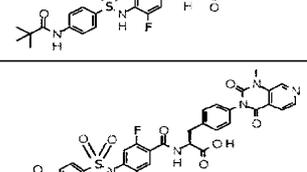
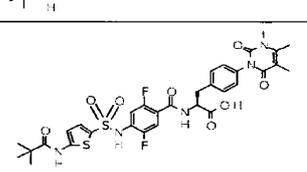
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.92 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64 – 8.43 (m, 3H), 8.37 – 8.17 (m, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.34 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 762[M+H] <sup>+</sup> .
A7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.87 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.89 – 8.78 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 – 7.79 (m, 5H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 4.68 – 4.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 756[M+H] <sup>+</sup> .
A8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 712[M+H] <sup>+</sup> .
A9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.16 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 6.79 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup> .
A10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.17 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.79 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J = 9.7, 7.7, 4.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 718[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-3

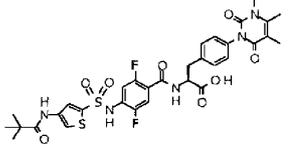
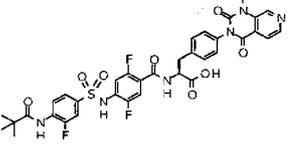
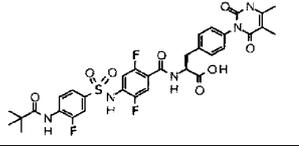
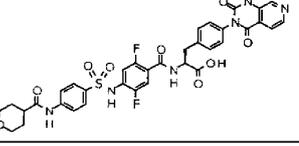
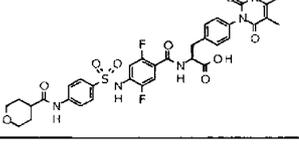
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A11		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.89 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.18 (s, 9H); MS (ESI) m/z 718[M+H] <sup>+</sup> .
A12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H); MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .
A13		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.84 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 730[M+H] <sup>+</sup> .
A14		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 – 8.49 (m, 2H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.33 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 1.76 – 1.53 (m, 4H); MS (ESI) m/z 763[M+H] <sup>+</sup> .
A15		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.92 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 4H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.42 – 3.30 (m, 5H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 13.8, 9.9 Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 – 1.57 (m, 4H); MS (ESI) m/z 740[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-4

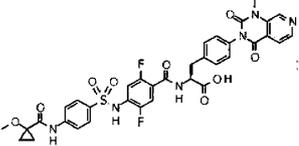
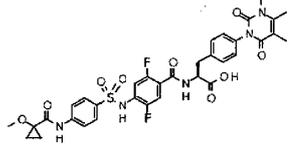
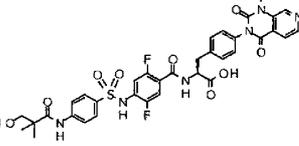
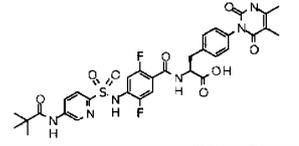
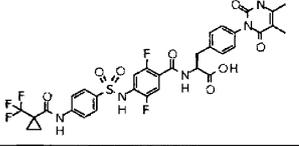
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A16		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.70 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64 – 8.49 (m, 2H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 4H); MS (ESI) m/z 749[M+H] <sup>+</sup> .
A17		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.71 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.22 – 1.12 (m, 4H); MS (ESI) m/z 726[M+H] <sup>+</sup> .
A18		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 – 8.52 (m, 2H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H); MS (ESI) m/z 751[M+H] <sup>+</sup> .
A19		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.85 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 4H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 4.69 – 4.52 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 713[M+H] <sup>+</sup> .
A20		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.71 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 4H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 764[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-5

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A21		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); MS (ESI) m/z 728[M+H] <sup>+</sup> .
A22		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H); MS (ESI) m/z 712[M+H] <sup>+</sup> .
A23		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 - 8.50 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z 735[M+H] <sup>+</sup> .
A24		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.71 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 4H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.3, 10.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 787[M+H] <sup>+</sup> .
A25		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.3, 6.1 Hz, 3H), 7.25 (dd, J = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.60 (ddd, J = 9.7, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 713[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-6

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A26		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 736[M+H] <sup>+</sup> .
A27		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 5H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 2H), 2.32 (dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 740[M+H] <sup>+</sup> .
A28		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.71 - 10.63 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 713[M+H] <sup>+</sup> .
A29		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.67 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.64 (m, 4H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 796[M+H] <sup>+</sup> .
A30		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 4H), 7.43 - 7.23 (m, 8H), 7.16 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 772[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-7

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A31		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.86 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 737[M+H] <sup>+</sup> .
A32		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.85 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 714[M+H] <sup>+</sup> .
A33		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 1.15 (s, 9H); MS (ESI) m/z 740[M+H] <sup>+</sup> .
A34		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.01 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 4H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.42 – 3.30 (m, 5H), 3.19 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.71 – 1.52 (m, 4H); MS (ESI) m/z 790[M+H] <sup>+</sup> .
A35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.73 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 3H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 0.88 (s, 9H); MS (ESI) m/z 726[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-8

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 4.66 – 4.58 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 765[M+H] <sup>+</sup> .
A37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 4.71 – 4.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 698[M+H] <sup>+</sup> .
A38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.82 (m, 4H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 2H), 4.76 – 4.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.41 (s, 6H); MS (ESI) m/z 777[M+H] <sup>+</sup> .
A39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.90 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .
A40		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 3H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 3H), 3.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.2, 10.0 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-9

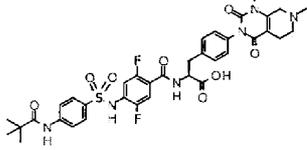
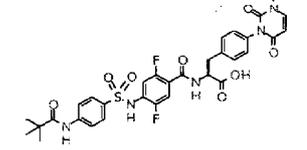
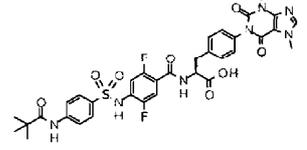
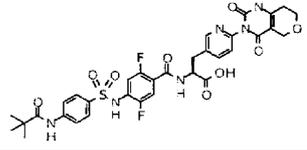
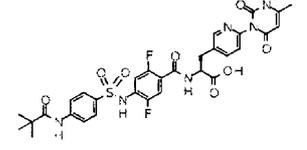
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A41		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (brs, 1H), 10.44 – 10.14 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 4.42 – 2.54 (m, 14H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup>
A42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.53 (m, 3H), 7.42 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H); MS (ESI) m/z 684[M+H] <sup>+</sup>
A43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.57 (m, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H); MS (ESI) m/z 738[M+H] <sup>+</sup>
A44		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33 – 3.22 (m, 4H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup>
A45		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 3H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 699[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 1-10

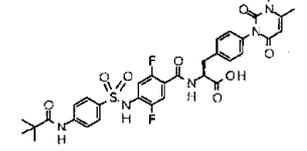
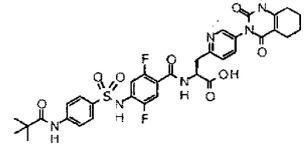
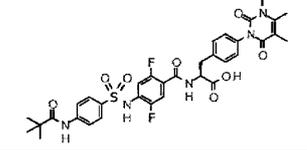
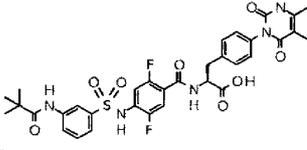
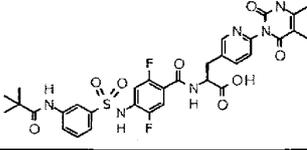
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 5.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.56 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 698[M+H] <sup>+</sup>
A47		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 3.38 – 3.21 (m, 5H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 739[M+H] <sup>+</sup>
A48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 740[M+H] <sup>+</sup>
A49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.83 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 712[M+H] <sup>+</sup>
A50		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.83 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 713[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 1-11

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A51		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.21 (d, J = 2.4 Hz, 9H); MS (ESI) m/z 728[M+H] <sup>+</sup> .
A52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.64 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 3H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.26 (dd, J=10.7, 7.0 Hz, 2H), 7.18 (dd, J=11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (dd, J=14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=14.2, 10.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 3H), 2.25 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 739[M+H] <sup>+</sup> .
A53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 3H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 685[M+H] <sup>+</sup> .
A54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 699[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-12

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.09 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.43 (t, J=2f.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.71 (m, 5H), 7.35 – 7.11 (m, 3H), 5.77 (dd, J=7.9, 2.4 Hz, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 3.36 – 3.18 (m, 4H), 3.07 (t, J=12.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 737[M+H] <sup>+</sup> .
A56		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.65 (dd, J=7.9, 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 5H), 7.69 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 4H), 3.07 (dd, J=14.2, 10.1 Hz, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 751[M+H] <sup>+</sup> .
A57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.66 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 6H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J=11.1, 6.2 Hz, 1H), 5.79 – 5.73 (m, 1H), 4.70 – 4.59 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (dd, J=14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.1, 10.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI) m/z 739[M+H] <sup>+</sup> .
A58		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.97 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.65 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 5H), 7.69 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 4H), 3.07 (dd, J=14.2, 10.0 Hz, 1H), 1.82 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .
A59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.65 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.53 (m, 5H), 7.37 – 6.98 (m, 3H), 5.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70 – 4.45 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.00 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.63 (s, 4H); MS (ESI) m/z 694[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-13

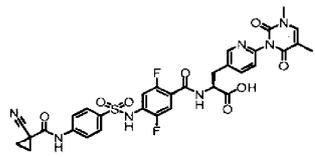
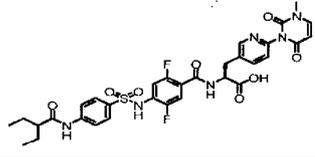
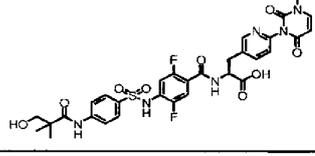
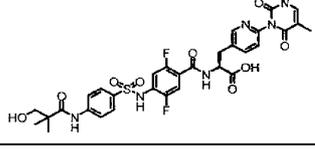
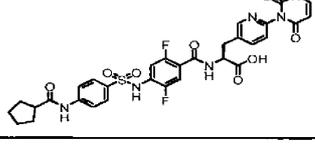
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A60		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 5H), 7.34 – 7.04 (m, 3H), 4.71 – 4.47 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.63 (s, 4H); MS (ESI) m/z 708[M+H] <sup>+</sup> .
A61		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.43 – 10.16 (m, 1H), 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 – 7.65 (m, 6H), 7.43 – 7.11 (m, 3H), 5.76 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.76 – 4.47 (m, 1H), 3.34 – 3.20 (m, 4H), 3.15 – 2.99 (m, 1H), 2.31 – 2.13 (m, 1H), 1.70 – 1.32 (m, 4H), 1.03 – 0.58 (m, 6H); MS (ESI) m/z 699[M+H] <sup>+</sup> .
A62		MS (ESI) m/z 701[M+H] <sup>+</sup> .
A63		MS (ESI) m/z 715[M+H] <sup>+</sup> .
A64		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.53 (m, 6H), 7.40 – 7.04 (m, 3H), 5.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 10.1, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.90 – 2.64 (m, 1H), 1.98 – 1.42 (m, 8H); MS (ESI) m/z 697[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-14

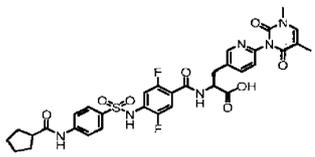
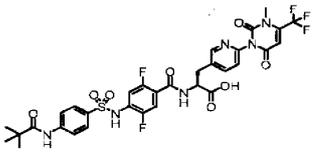
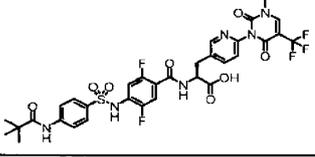
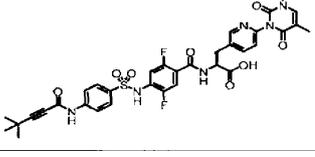
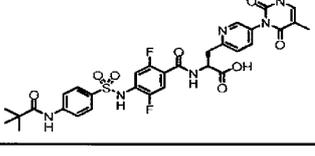
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A65		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.66 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.66 (m, 6H), 7.40 – 6.97 (m, 3H), 4.79 – 4.53 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 1H), 2.90 – 2.71 (m, 1H), 1.96 – 1.40 (m, 11H); MS (ESI) m/z 711[M+H] <sup>+</sup> .
A66		MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .
A67		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.67 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 3H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .
A68		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.89 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.70 – 8.63 (m, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 4H), 7.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 3.33 – 3.04 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); MS (ESI) m/z 723[M+H] <sup>+</sup> .
A69		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.86 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.43 – 3.15 (m, 5H), 1.83 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 699[M+H] <sup>+</sup> .

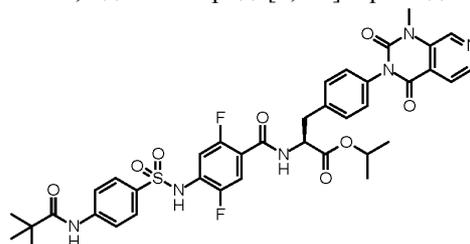
Таблица 1-15

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A70		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.86 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.13 (m, 5H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 685[M+H] <sup>+</sup> .
A71		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 4H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 3.07 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) $m/z$ 685[M+H] <sup>+</sup> .
A72		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 3.36 - 3.17 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 699[M+H] <sup>+</sup> .
A73		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.16 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 3H), 6.79 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 - 3.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 705[M+H] <sup>+</sup> .
A74		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.97 (s, 1H), 11.41 (d, J=2.7 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.62 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 4H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 3.05 (dd, J=14.1, 10.0 Hz, 1H), 1.82 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 738[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 1-16

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
A75		MS (ESI) $m/z$ 687[M+H] <sup>+</sup>
A76		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 3H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 4H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 738[M+H] <sup>+</sup> .
A77		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 4H), 3.05 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 738[M+H] <sup>+</sup> .

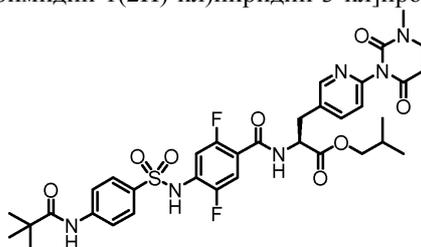
Пример 4. Изопропил-(2S)-2-[4-(2,2-диметилпропаноиломино)фенил]сульфонамино]-2,5-дифторбензоил]амино]-3-[4-(1-метил-2,4-диоксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]пропаноат (P1)



В раствор A1 (7,0 мг, 0.0095 ммоль) в изопропиловом спирте (1,0 мл) добавляли раствор

1,4-диоксана (1,0 мл) и концентрированной серной кислоты (0,005 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении, а остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и очищали таким же способом, как и на стадии 1 в примере синтеза 4, получая указанное в заголовке соединение (4,9 мг, 66%). Каждое из соединений P2-P120, приведенных в табл. 2, можно синтезировать таким же способом, как и соединение в примере 4, используя производное сульфонамида, выбранное из числа A1-A77; и соответствующий спирт (метанол, этанол, н-пропиловый спирт, изопропиловый спирт, н-бутиловый спирт, изобутиловый спирт, циклопропилметиловый спирт, тетрагидро-4-пиранол, н-пентиловый спирт, изопентиловый спирт, 3-пентиловый спирт или циклогексиловый спирт).

Пример 5. Изопропил-(2S)-2-[2,5-дифтор-4-[(4-пиваламидофенил)сульфонамидо]бензамидо]-3-[6-(3-метил-2,6-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-3-ил]пропаноат (P121)



В раствор P74 (25,1 мг, 0,034 ммоль) в метаноле добавляли каталитическое количество 5% родия-углерода и проводили реакцию при 60°C и 60 бар. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали обратнофазовой HPLC, используя ODS в качестве материала для набивки, и элюировали смесью воды с ацетонитрилом, содержащей 0,1% (об./об.) трифторуксусной кислоты, а целевую фракцию лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение (23,6 мг, 0,034 ммоль).

Таблица 2-1

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P1		MS (ESI) m/z 777[M+H] <sup>+</sup> .
P2		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.87 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 754[M+H] <sup>+</sup> .
P3		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.17 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.17 (m, 6H), 6.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 783[M+H] <sup>+</sup> .
P4		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.17 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 760[M+H] <sup>+</sup> .
P5		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.03 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.95 - 4.83 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.18 (s, 12H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 760[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-2

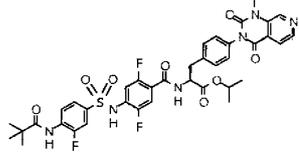
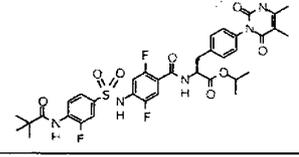
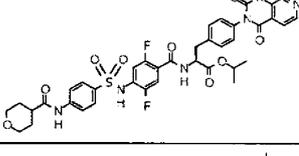
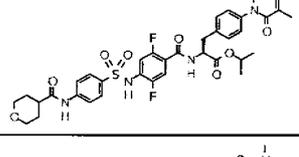
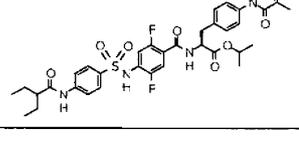
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.86 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (dd, $J$ = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.56 (d, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, $J$ = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.32 (dd, $J$ = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 12H), 1.14 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 795[M+H] $^+$ .
P7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.85 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.76 (dd, $J$ = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.70 (dd, $J$ = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J$ = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (dd, $J$ = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 4.95 – 4.84 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 3.47 – 3.30 (m, 3H), 3.20 – 3.01 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.19 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 772[M+H] $^+$ .
P8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (dd, $J$ = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 4H), 7.36 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, $J$ = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 4.89 (p, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 3.89 (dd, $J$ = 10.6, 3.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39 – 3.29 (m, 2H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 1.77 – 1.56 (m, 4H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 805[M+H] $^+$ .
P9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.71 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, $J$ = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.38 – 3.28 (m, 5H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 4H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 782[M+H] $^+$ .
P10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.70 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.71 (dd, $J$ = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 4H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.20 (dd, $J$ = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 4.97 – 4.80 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.64 – 1.37 (m, 4H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (t, $J$ = 7.4 Hz, 6H); MS (ESI) $m/z$ 768[M+H] $^+$ .

Таблица 2-3

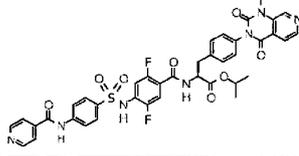
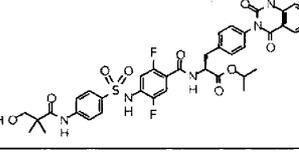
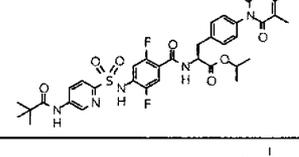
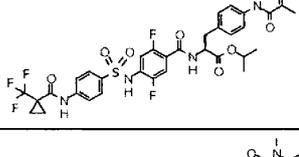
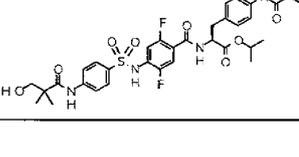
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P11		MS (ESI) $m/z$ 798[M+H] $^+$ .
P12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 8.55 (d, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, $J$ = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 4.93 – 4.86 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 – 3.37 (m, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 1.18 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H), 1.16 – 1.07 (m, 9H); MS (ESI) $m/z$ 793[M+H] $^+$ .
P13		MS (ESI) $m/z$ 755[M+H] $^+$ .
P14		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.72 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.72 (dd, $J$ = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 4H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, $J$ = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 806[M+H] $^+$ .
P15		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.72 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (dd, $J$ = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 4.94 – 4.82 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.21 – 1.05 (m, 12H); MS (ESI) $m/z$ 770[M+H] $^+$ .

Таблица 2-4

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P16		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.72 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 829[M+H] <sup>+</sup> .
P17		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.83 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 755[M+H] <sup>+</sup> .
P18		MS (ESI) $m/z$ 778[M+H] <sup>+</sup> .
P19		MS (ESI) $m/z$ 782[M+H] <sup>+</sup> .
P20		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 3H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 755[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-5

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.68 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 5H); MS (ESI) $m/z$ 738[M+H] <sup>+</sup> .
P22		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 4H), 7.43 - 7.23 (m, 8H), 7.17 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.82 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 5H); MS (ESI) $m/z$ 814[M+H] <sup>+</sup> .
P23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.87 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 779[M+H] <sup>+</sup> .
P24		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.86 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 756[M+H] <sup>+</sup> .
P25		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 3.88 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 782[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-6

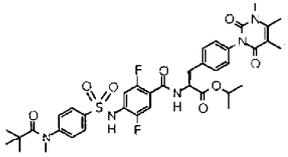
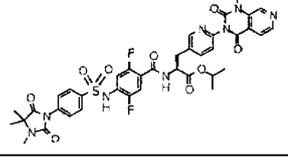
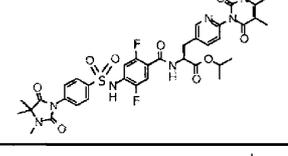
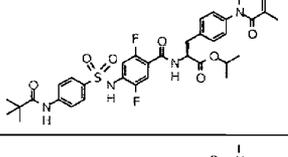
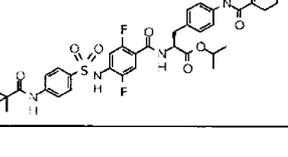
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P26		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.81 (s, 1H), 8.74 (dd, $J$ = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, $J$ = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.19 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 768[M+H] <sup>+</sup> .
P27		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, $J$ = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 4H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 5.00 – 4.82 (m, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 3.22 (dd, $J$ = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, $J$ = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 819[M+H] <sup>+</sup> .
P28		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.91 (s, 1H), 8.75 (dd, $J$ = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 2H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (dd, $J$ = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 4.98 – 4.80 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 795[M+H] <sup>+</sup> .
P29		MS (ESI) $m/z$ 740[M+H] <sup>+</sup> .
P30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (brs, 1H), 10.36 – 10.12 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.73 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, $J$ = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.12 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.61 – 4.54 (m, 1H), 4.41 – 2.54 (m, 14H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 795[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-7

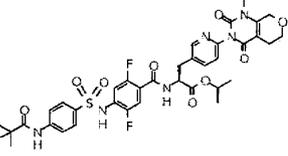
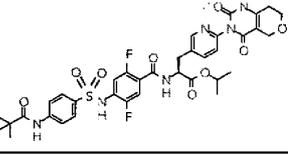
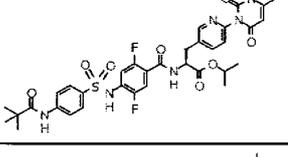
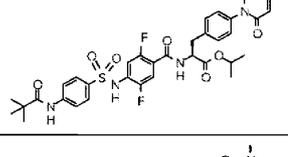
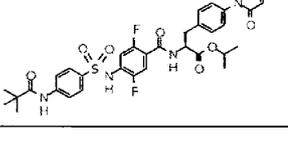
Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P31		MS (ESI) $m/z$ 783[M+H] <sup>+</sup> .
P32		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (dd, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, $J$ = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.88 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.17 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 783[M+H] <sup>+</sup> .
P33		MS (ESI) $m/z$ 741[M+H] <sup>+</sup> .
P34		MS (ESI) $m/z$ 726[M+H] <sup>+</sup> .
P35		MS (ESI) $m/z$ 740[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-8

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 7.5, 3.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 781[M+H] <sup>+</sup> .
P37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 3H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.80 – 4.58 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.81 – 1.52 (m, 4H), 1.52 – 1.24 (m, 6H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 795[M+H] <sup>+</sup> .
P38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.76 – 8.65 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 2H), 3.19 – 2.99 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 782[M+H] <sup>+</sup> .
P39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.11 (m, 3H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 – 3.02 (m, 5H), 1.28 – 1.17 (m, 12H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 780[M+H] <sup>+</sup> .
P40		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 1.79 – 1.14 (m, 19H); MS (ESI) $m/z$ 823.[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-9

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P41		MS (ESI) $m/z$ 823[M+H] <sup>+</sup> .
P42		MS (ESI) $m/z$ 781[M+H] <sup>+</sup> .
P43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.84 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.94 – 4.83 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 754[M+H] <sup>+</sup> .
P44		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.84 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 4.93 – 4.86 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 – 3.05 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 755[M+H] <sup>+</sup> .
P45		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.70 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 4H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 750[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-10

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 727[M+H] <sup>+</sup> .
P47		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup> .
P48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.70 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 3H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 3.80 – 3.27 (m, 7H), 3.23 (dd, J = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z 797[M+H] <sup>+</sup> .
P49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.70 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 4H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 764[M+H] <sup>+</sup> .
P50		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 4H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 1.82 – 1.16 (m, 19H); MS (ESI) m/z 818[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-11

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P51		MS (ESI) m/z 713[M+H] <sup>+</sup> .
P52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 3H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.2, 5.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.4, 9.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 727[M+H] <sup>+</sup> .
P53		MS (ESI) m/z 783[M+H] <sup>+</sup> .
P54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.70 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.80 (m, 4H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 – 3.09 (m, 4H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 820[M+H] <sup>+</sup> .
P55		MS (ESI) m/z 726[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-12

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P56		MS (ESI) m/z 740[M+H]+.
P57		MS (ESI) m/z 794[M+H]+.
P58		MS (ESI) m/z 796[M+H]+.
P59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.48 – 8.33 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 3H), 7.81 – 7.72 (m, 3H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 – 4.81 (m, 1H), 4.62 (ddd, J = 9.3, 7.5, 5.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 9.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 727[M+H]+.
P60		MS (ESI) m/z 781[M+H]+.

Таблица 2-13

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P61		MS (ESI) m/z 741[M+H]+.
P62		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.77 – 8.67 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 4.95 – 4.82 (m, 1H), 4.63 – 4.49 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20 – 2.98 (m, 2H), 2.39 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 770[M+H]+.
P63		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 825[M+H]+.
P64		MS (ESI) m/z 821[M+H]+.
P65		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 3H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.33 (d, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.18 – 1.03 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); MS (ESI) m/z 849[M+H]+.

Таблица 2-14

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P66		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 8.41 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 3H), 7.75 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.12 (m, 3H), 4.73 – 4.51 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 5H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.08 – 0.88 (m, 3H), 0.86 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 851[M+H] $^+$ .
P67		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.90 – 8.82 (m, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.30 – 7.11 (m, 3H), 6.72 – 6.60 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.86 – 1.12 (m, 22H); MS (ESI) $m/z$ 883[M+H] $^+$ .
P68		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.81 (dd, $J$ = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 3H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, $J$ = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 5.76 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 1H), 4.09 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.15 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 713[M+H] $^+$ .
P69		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.82 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 – 7.79 (m, 3H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (dd, $J$ = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, $J$ = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 1H), 4.10 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (dd, $J$ = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J$ = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.15 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z$ 727[M+H] $^+$ .

Таблица 2-15

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P70		MS (ESI) $m/z$ 767[M+H] $^+$
P71		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (dd, $J$ = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 3H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 3H), 4.83 – 4.56 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.21 (dd, $J$ = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J$ = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 1.82 (d, $J$ = 1.2 Hz, 3H), 1.80 – 1.23 (m, 10H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) $m/z$ 781[M+H] $^+$ .
P72		MS (ESI) $m/z$ 769[M+H] $^+$ .
P73		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.82 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, $J$ = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 3H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.10 (m, 3H), 4.79 – 4.64 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 4H), 3.11 (dd, $J$ = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 4H), 1.22 (s, 9H), 0.87 (d, $J$ = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI) $m/z$ 755[M+H] $^+$ .
P74		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (dd, $J$ = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.66 (m, 6H), 7.29 (dd, $J$ = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J$ = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.76 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 4.70 (ddd, $J$ = 9.9, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24 (dd, $J$ = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, $J$ = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.86 (d, $J$ = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI) $m/z$ 741[M+H] $^+$ .

Таблица 2-16

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P75		MS (ESI) m/z 755[M+H] <sup>+</sup>
P76		MS (ESI) m/z 855[M+H] <sup>+</sup>
P77		MS (ESI) m/z 779[M+H] <sup>+</sup>
P78		MS (ESI) m/z 779[M+H] <sup>+</sup>
P79		MS (ESI) m/z 765[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 2-17

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P80		MS (ESI) m/z 793[M+H] <sup>+</sup>
P81		MS (ESI) m/z 781[M+H] <sup>+</sup>
P82		MS (ESI) m/z 781[M+H] <sup>+</sup>
P83		MS (ESI) m/z 767[M+H] <sup>+</sup>
P84		MS (ESI) m/z 736[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 2-18

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P85		MS (ESI) m/z 736[M+H] <sup>+</sup> .
P86		MS (ESI) m/z 795[M+H] <sup>+</sup>
P87		MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup> .
P88		MS (ESI) m/z 713[M+H] <sup>+</sup> .
P89		MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 2-19

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P90		MS (ESI) m/z 739[M+H] <sup>+</sup>
P91		MS (ESI) m/z 727[M+H] <sup>+</sup>
P92		MS (ESI) m/z 795[M+H] <sup>+</sup>
P93		MS (ESI) m/z 809[M+H] <sup>+</sup>
P94		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.9, 2.4 Hz, 3H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 755[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-20

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P95		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 1.57 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.87 – 0.71 (m, 1H), 0.32 – 0.16 (m, 2H), 0.06 – –0.05 (m, 1H), –0.06 – –0.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .
P96		MS (ESI) m/z 699[M+H] <sup>+</sup> .
P97		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.32 – 7.11 (m, 3H), 5.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.71 (ddd, J = 10.1, 7.7, 5.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.85 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 755[M+H] <sup>+</sup> .
P98		MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup> .
P99		MS (ESI) m/z 743[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-21

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P100		MS (ESI) m/z 743[M+H] <sup>+</sup> .
P101		MS (ESI) m/z 722[M+H] <sup>+</sup> .
P102		MS (ESI) m/z 750[M+H] <sup>+</sup> .
P103		MS (ESI) m/z 755[M+H] <sup>+</sup> .
P104		MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup> .

Таблица 2-22

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P105		MS (ESI) m/z 741[M+H] <sup>+</sup>
P106		MS (ESI) m/z 739[M+H] <sup>+</sup>
P107		MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup>
P108		MS (ESI) m/z 753[M+H] <sup>+</sup>
P109		MS (ESI) m/z 767[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 2-23

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P110		MS (ESI) m/z 755[M+H] <sup>+</sup>
P111		MS (ESI) m/z 755[M+H] <sup>+</sup>
P112		MS (ESI) m/z 769[M+H] <sup>+</sup>
P113		MS (ESI) m/z 769[M+H] <sup>+</sup>
P114		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 4.90 – 4.53 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 4H), 3.09 (dd, J = 14.2, 10.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 769[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 2-24

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P115		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 4H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.31 – 1.13 (m, 13H), 0.84 – 0.77 (m, 3H); MS (ESI) m/z 769[M+H] <sup>+</sup>
P116		MS (ESI) m/z 795[M+H] <sup>+</sup>
P117		MS (ESI) m/z 809[M+H] <sup>+</sup>
P118		MS (ESI) m/z 766[M+H] <sup>+</sup>
P119		MS (ESI) m/z 771[M+H] <sup>+</sup>

Таблица 2-25

Соединение №	Структурная формула	NMR/MS
P120		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.50 – 3.18 (m, 4H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.24 – 1.12 (m, 9H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 794[M+H] <sup>+</sup>
P121		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.81 – 7.72 (m, 3H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 4.68 (ddd, J = 10.0, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.22 (dd, J = 14.1, 5.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 743[M+H] <sup>+</sup>

## Тест-пример 1.

(1) Оценочный тест на активность, ингибирующую связывание VCAM-1 с интегрином α4β1.

Каждое исследуемое вещество тестировали на способность ингибировать связывание VCAM-1 с Т-клеточной линией клеток человека, а именно, линией клеток Jurkat, которая экспрессирует интегрин α4β1.

В 96-луночный микропланшет вносили раствор рекомбинантного VCAM-1/Fc человека (R&D Systems, Inc.) (1 мкг/мл), разведенного буфером А (карбонатный буфер, pH 9,6), в количестве 50 мкл/лунку, а затем проводили инкубацию при 4°C в течение ночи. После однократной отмывки планшета PBS добавляли 150 мкл/лунку Block Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.) и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. После его удаления планшет один раз промывали PBS.

Затем в планшет, покрытый VCAM-1/Fc (5×10<sup>5</sup> клеток/лунку), добавляли 100 мкл клеток Jurkat (2×10<sup>6</sup> клеток/мл) и 100 мкл исследуемого вещества, разведенного буфером для связывания (DMEM, содержащий 40 мМ HEPES, 0,2% BSA и 4 мМ MnCl<sub>2</sub>) при каждой из различных концентраций, и инкубировали при 30°C в течение 15-60 мин. После того, как клетки связались с лунками, планшет промывали PBS, чтобы удалить несвязавшиеся клетки. В планшет добавляли буфер С (PBS, содержащий 1,5% тритон X-100) в количестве 50 мкл/лунку, чтобы лизировать связавшиеся клетки Jurkat. Затем к 30 мкл лизата клеток добавляли 30 мкл субстратного буфера (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) и проводили реакцию при комнатной температуре в темноте в течение 30 мин. В каждую лунку добавляли 30 мкл стоп-раствора (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), а затем измеряли поглощение при 490 нм на считывающем устройстве. При этом полученные значения представляют

результат определения активности лактатдегидрогеназы (LDH) в супернатанте каждой лунки, т.е. поглощение пропорционально количеству клеток Jurkat, связавшихся с VCAM-1 и поэтому оставшихся на планшете. Тестирование проводили в двойных пробах. Принимая за 100% поглощение в лунках, не содержащих исследуемого вещества, определяли степень связывания клеток с исследуемым веществом при каждой из различных концентраций и рассчитывали концентрацию  $IC_{50}$ , вызывающую ингибирование связывания на 50%. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Тест-пример 2.

(2) Оценочный тест на активность, ингибирующую связывание MAdCAM-1 с интегрином  $\alpha 4\beta 7$ .

Каждое исследуемое вещество тестировали на способность ингибировать связывание MAdCAM-1 с В-клеточной линией клеток человека, а именно, линией клеток RPMI-8866, которая экспрессирует интегрин  $\alpha 4\beta 7$ .

В 96-луночный микропланшет вносили раствор рекомбинантного MAdCAM-1/Fc мыши (R&D Systems, Inc.) (0,75 мкг/мл), разведенного буфером А (карбонатный буфер, pH 9,6), в количестве 50 мкл/лунку, а затем проводили инкубацию при 4°C в течение ночи. После однократной отмывки планшета PBS добавляли 150 мкл/лунку Block Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.) и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. После его удаления планшет один раз промывали PBS.

Затем в планшет, покрытый MAdCAM-1/Fc ( $5 \times 10^5$  клеток/лунку), добавляли 100 мкл клеток RPMI-8866 ( $2 \times 10^6$  клеток/мл) и 100 мкл исследуемого вещества, разведенного буфером для связывания (DMEM, содержащий 40 мМ HEPES, 0,2% BSA и 4 мМ  $MnCl_2$ ) при каждой из различных концентраций, и инкубировали при 30°C в течение 15-60 мин. После того, как клетки связались с лунками, планшет промывали PBS, чтобы удалить несвязавшиеся клетки. В планшет добавляли буфер С (PBS, содержащий 1,5% тритон X-100) в количестве 50 мкл/лунку, чтобы лизировать связавшиеся клетки RPMI-8866. Затем к 30 мкл лизата клеток добавляли 30 мкл субстратного буфера (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) и проводили реакцию при комнатной температуре в темноте в течение 30 мин. В каждую лунку добавляли 30 мкл стоп-раствора (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), а затем измеряли поглощение при 490 нм на считывающем устройстве. При этом полученные значения представляют результат определения активности лактатдегидрогеназы (LDH) в супернатанте каждой лунки, т.е. поглощение пропорционально количеству клеток RPMI-8866, связавшихся с MAdCAM-1 и поэтому оставшихся на планшете. Тестирование проводили в двойных пробах. Принимая за 100% поглощение в лунках, не содержащих исследуемого вещества, определяли степень связывания клеток с исследуемым веществом при каждой из различных концентраций и рассчитывали концентрацию  $IC_{50}$ , вызывающую ингибирование связывания на 50%. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Тест-пример 3.

(3) Оценочный тест на активность, ингибирующую связывание MAdCAM-1 с интегрином  $\alpha 4\beta 7$  в присутствии сыворотки.

Каждое исследуемое вещество тестировали на способность ингибировать связывание MAdCAM-1 с В-клеточной линией клеток человека, а именно, линией клеток RPMI-8866, которая экспрессирует интегрин  $\alpha 4\beta 7$ .

В 96-луночный микропланшет вносили раствор рекомбинантного MAdCAM-1/Fc мыши (R&D Systems, Inc.) (1 мкг/мл), разведенного буфером А (карбонатный буфер, pH 9,6), в количестве 50 мкл/лунку, а затем проводили инкубацию при 4°C в течение ночи. После однократной отмывки планшета PBS добавляли 150 мкл/лунку Block Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.) и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. После его удаления планшет один раз промывали PBS. Затем в планшет, покрытый MAdCAM-1/Fc ( $5 \times 10^5$  клеток на лунку), добавляли 100 мкл клеток RPMI-8866 ( $2 \times 10^6$  клеток/мл) и 100 мкл исследуемого вещества, разведенного буфером для связывания (DMEM, содержащий 40 мМ HEPES, 0,2% BSA и 4 мМ  $MnCl_2$ ) при каждой из различных концентраций так, чтобы в них содержалось 50% сыворотки человека в конечной концентрации.

Затем проводили инкубацию при 30°C в течение 15-60 мин. После того, как клетки связались с лунками, планшет промывали PBS, чтобы удалить несвязавшиеся клетки. В планшет добавляли буфер С (PBS, содержащий 1,5% тритон X-100) в количестве 50 мкл/лунку, чтобы лизировать связавшиеся клетки RPMI-8866. Затем к 30 мкл лизата клеток добавляли 30 мкл субстратного буфера (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) и проводили реакцию при комнатной температуре в темноте в течение 30 мин. В каждую лунку добавляли 30 мкл стоп-раствора (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), а затем измеряли поглощение при 490 нм на считывающем устройстве. При этом полученные значения представляют результат определения активности лактатдегидрогеназы (LDH) в супернатанте каждой лунки, т.е. поглощение пропорционально количеству клеток RPMI-8866, связавшихся с MAdCAM-1 и поэтому оставшихся на планшете. Тестирование проводили в двойных пробах. Принимая за 100% поглощение в лунках, не содержащих исследуемого вещества, определяли степень связывания клеток с исследуемым веществом при каждой из различных концентраций и рассчитывали концентрацию  $IC_{50}$ , вызывающую ингибирование связывания на 50%. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3-1

№ соединения	$\alpha 4\beta 7$ IC <sub>50</sub> (нМ)	$\alpha 4\beta 1$ IC <sub>50</sub> (нМ)	$\alpha 4\beta 7$ с сывороткой IC <sub>50</sub> (нМ)
A1	0,26	440	10
A2	1,20	1100	36
A3	0,72	2400	10
A4	0,85	2500	16
A5	2,30	2000	70
A6	2,40	890	14
A7	0,36	2000	28
A8	0,33	1600	3,7
A9	0,41	160	4,5
A10	0,38	400	10
A11	2,00	3200	38
A12	0,45	1200	61
A13	0,93	1800	22
A14	0,38	550	12
A15	0,93	950	14
A16	0,52	1200	44
A17	0,55	1300	67
A18	0,36	720	9,0
A19	0,39	370	4,6
A20	0,25	850	17
A21	0,34	680	7,2
A22	0,98	830	25
A23	1,00	820	32
A24	0,30	1400	15
A25	1,10	2300	48
A26	0,23	4600	6,4
A27	0,36	910	2,4
A28	0,56	3600	4,4
A29	0,95	12000	54
A30	0,57	2700	43
A31	0,71	1900	5,0
A32	0,62	4400	3,0
A33	0,45	1000	1,7
A34	3,40	3600	24
A35	9,80	3800	600
A36	0,94	1800	18
A37	1,10	4100	6,6
A38	5,20	4000	20
A39	2,50	1200	21
A40	0,74	2300	4,3

Таблица 3-2

№ соединения	$\alpha 4\beta 7$ IC <sub>50</sub> (нМ)	$\alpha 4\beta 1$ IC <sub>50</sub> (нМ)	$\alpha 4\beta 7$ с сывороткой IC <sub>50</sub> (нМ)
A41	0,29	480	1,9
A42	0,77	2500	9,8
A43	0,42	1200	5,8
A44	0,48	3400	2,6
A45	1,60	10000	8,4
A46	0,76	1800	7,6
A47	0,74	4100	15
A48	2,00	11000	22
A49	2,90	1800	45
A50	6,40	7100	63
A51	3,10	5500	13
A52	0,70	2200	4,9
A53	2,00	>31250	11
A54	1,60	29000	8,4

Таблица 3-3

№ соединения	$\alpha 4\beta 7$ IC <sub>50</sub> (нМ)	$\alpha 4\beta 1$ IC <sub>50</sub> (нМ)	$\alpha 4\beta 7$ с сывороткой IC <sub>50</sub> (нМ)
A55	2,2	>31250	33
A56	1,2	19000	19
A57	2,0	25000	14
A58	1,3	14000	12
A59	3,3	>31250	93
A60	2,3	12000	52
A61	6,9	>31250	62
A62	4,9	>31250	22
A63	2,4	>31250	12
A64	5,5	>31250	89
A65	3,3	21000	50
A66	3,3	19000	25
A67	1,9	19000	14
A68	5,0	2300	33
A69	1,8	13000	16
A70	3,4	38000	33
A71	3,2	15000	43
A72	1,8	9300	28
A73	2,2	21000	37
A74	7,8	7400	50
A75	4,0	32000	16
A76	2,0	25000	14
A77	3,6	7100	25

При сравнении между результатами тест-примера (1) и результатами тест-примера (2) оказалось, что соединения настоящего изобретения обладают избирательностью, при которой соединения оказывают слабый эффект на  $\alpha 4\beta 1$ , но сильный эффект на  $\alpha 4\beta 7$ . При такой избирательности, что соединение оказывает слабый эффект на  $\alpha 4\beta 1$  и сильный эффект на  $\alpha 4\beta 7$ , как указано выше, это соединение может сильно ингибировать действие на  $\alpha 4\beta 7$ , который экспрессируется конкретно в кишечном тракте, но оказывать слабое действие на  $\alpha 4\beta 1$ , ингибируя инфильтрацию лимфоцитов, циркулирующих по всему организму, поэтому оно дает преимущество в том, что оно может обеспечить эффективное лечение заболеваний, подлежащих лечению.

Тест-пример 4.

(4) Оценочный тест на активность, ингибирующую связывание MAdCAM-1 мыши с интегрином  $\alpha 4\beta 7$  в цельной крови человека.

Каждое исследуемое вещество тестировали на способность ингибировать связывание T-клеточного интегрин  $\alpha 4\beta 7$  с MAdCAM-1 в цельной крови человека. Образцы крови получали от здоровых добровольцев - доноров крови.

В цельную кровь человека добавляли 4 мМ раствор MnCl<sub>2</sub> и каждое из разведений различных исследуемых веществ с последующей инкубацией в течение 10 мин. К полученным образцам добавляли рекомбинантный MAdCAM-1/Fc мыши (R&D Systems, Inc.) при 10 мкг/мл и каждый исследуемый образец в общем количестве 50 мкл инкубировали в течение 30 мин. Затем добавляли 950 мкл Lyse/Fix (BD Biosciences), чтобы вызвать гемолиз и провести фиксацию при 37°C в течение 10 мин. После центрифугирования в течение 5 мин супернатант удаляли и добавляли 600 мкл среды RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки (в дальнейшем именуется средой), после чего центрифугировали в течение 5 мин, удаляли супернатант, а затем промывали. После еще одной промывки исследуемого образца средой добавляли крысиное антитело против MAdCAM-1 мыши (Southern Biotech) при 0,625 мкг/мл и инкубировали в течение 30 мин или больше. После отмывки исследуемого образца средой добавляли 50 мкг/мл козьего антитела против IgG (H+L) крысы с FITC (Life Technologies) и инкубировали в течение 30 мин или больше. После отмывания исследуемого образца средой добавляли 10 мкг/мл крысиного антитела против CD4 мыши с PE (BD Pharmingen) и инкубировали в течение 30 мин или больше. После отмывания исследуемого образца средой измеряли соотношение положительных по MAdCAM-1 клеток к CD4-положительным клеткам методом проточной цитометрии.

Из результатов независимых испытаний с использованием различных образцов крови от двух или трех человек определяли степень ингибирования связывания MAdCAM-1 у каждого исследуемого вещества при каждой из различных концентраций в условиях, когда среди лунок, не содержащих исследуемых веществ, за ингибирование в 100% принимали лунку, не содержащую лиганда, а за ингибирование в 0% принимали лунку, содержащую лиганд, а затем рассчитывали концентрацию IC<sub>50</sub>, вызывающую ингибирование связывания на 50%. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

№ соединения	Ингибирующее $\alpha 4\beta 7$ действие в цельной крови человека, IC <sub>50</sub> (нМ)
A1	3,9
A8	1,3
A26	2,4
A28	1,2
A32	1,9
A37	3,3
A40	2,3
A42	2,2
A44	1,0
A45	1,3
A46	1,6
A53	1,8
A54	1,3

## Тест-пример 5.

Измеряли концентрацию каждого исследуемого вещества, попадающего в портальную вену мышей, и определяли его всасываемость в полости рта.

Исследуемые вещества растворяли или равномерно суспендировали в водном 0,5% (мас./об.) растворе метилцеллюлозы и проводили пероральное кассетное введение трех соединений (3 мг/10 мл/кг) самкам мышей BALB/c (AnNCrIcrlj, 7-9-недельные) при помощи желудочного зонда, примерно через 30 мин после введения проводили лапаротомию под изофлурановым наркозом и отбирали из портальной вены 0,2 мл крови с помощью шприца, обработанного DDVP (ингибитор эстераз) и гепарином натрия, и хранили на льду.

Собранную кровь центрифугировали 3 мин при 18000×g в центрифуге с охлаждением, получая образцы плазмы, экстрагировали исследуемые вещества ацетонитрилом и определяли концентрацию в плазме методом LC/MS/MS.

Концентрация в плазме - это полная концентрация исследуемого вещества и его активных метаболитов. Рассчитанные концентрации в плазме представлены в табл. 5.

Таблица 5

№ соединения	Концентрация в плазме (нМ)
P1	2,1
P2	1,2
P14	1,4
P16	1,1
P18	0,76
P20	0,39
P31	0,37
P32	0,40
P33	0,36
P34	1,8
P37	1,1
P38	0,61
P39	1,2
P40	0,76
P41	0,44
P42	1,2

## Тест-пример 6.

Оценочный тест на активность, ингибирующую связывание MAdCAM-1 человека с интегрином  $\alpha 4\beta 7$  в цельной крови человека.

Каждое исследуемое вещество тестировали на способность ингибировать связывание T-клеточного интегрин  $\alpha 4\beta 7$  с MAdCAM-1 в цельной крови человека. Образцы крови получали от здоровых добровольцев - доноров крови.

В цельную кровь человека добавляли 4 мМ раствор MnCl<sub>2</sub> и каждое из разведений различных исследуемых веществ с последующей инкубацией в течение 10 мин. Добавляли рекомбинантный MAdCAM-1/Fc человека (R&D Systems, Inc.) при 10 мкг/мл и каждый исследуемый образец в общем количестве 50 мкл инкубировали в течение 30 мин. Затем добавляли 950 мкл Lyse/Fix (BD Biosciences), чтобы вызвать гемолиз и провести фиксацию при 37°C в течение 10 мин. После центрифугирования в течение 5 мин супернатант удаляли и добавляли 600 мкл среды RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки (в дальнейшем именуется средой), после чего центрифугировали в течение 5 мин, удаляли супернатант, а затем промывали. Исследуемый образец еще раз промывали средой, а затем добавляли 2,5 мкг/мл мышиного антитела против MAdCAM-1 (Invitrogen) и инкубировали в течение 30 мин или больше. После отмывки исследуемого образца средой добавляли 3,4 мкг/мл козьего антитела против IgG H&L мыши с FITC (Abcam) и инкубировали в течение 30 мин или больше.

После отмывания исследуемого образца средой добавляли 0,15 мкг/мл крысиного антитела против CD4 мыши с PE (BD Pharmingen) и инкубировали в течение 30 мин или больше. После отмывания исследуемого образца средой измеряли соотношение положительных по MAdCAM-1 клеток к CD4-положительным клеткам методом проточной цитометрии.

Из результатов независимых испытаний с использованием различных образцов крови от двух или трех человек определяли степень ингибирования связывания MAdCAM-1 у каждого исследуемого вещества при каждой из различных концентраций в условиях, когда среди лунок, не содержащих исследуемых веществ, за ингибирование в 100% принимали лунку, не содержащую лиганда, а за ингибирование в 0% принимали лунку, содержащую лиганд, а затем рассчитывали концентрацию IC<sub>50</sub>, вызывающую ингибирование связывания на 50%. Полученные результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

№ соединения	Ингибирующее α4β7 действие в цельной крови человека, IC <sub>50</sub> (нМ)
A45	1,5
A53	2,9
A54	2,0
A56	5,4
A58	5,1
A63	4,8
A67	5,7
A75	5,6

## Тест-пример 7.

В качестве способа получения модели колита у мышей, вызванного пересадкой клеток IL-10<sup>-/-</sup>, использовали метод, описанный в J. Crohns Colitis, 2013 Dec.; 7(11):e533-42.

Каждое исследуемое вещество суспендировали в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы до концентрации в 30, 10, 3 или 1 мг/мл и вводили перорально с помощью шприца Tegito (1 мл) и металлического зонда для мышей в дозе 10 мл на кг массы тела животного. Введение проводили три раза в день на протяжении 14 дней.

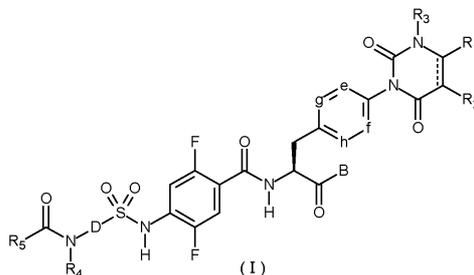
В качестве индикатора лекарственного эффекта измеряли вес кишечного тракта следующим способом. При вскрытии в последний день извлекали толстую кишку от ануса до самого начала слепой кишки, содержимое кишечного тракта смывали физиологическим раствором, осторожно удаляли влагу и измеряли вес толстой кишки. У каждой группы вводимых соединений определяли степень ингибирования (%), исходя из среднего значения веса кишечного тракта в группе в условиях, когда за 0% принимали группу с колитом, а за 100% - нормальную группу. Результаты оценки ингибирующего воспаления действия по этой системе оценки представлены в табл. 7. Все соединения проявляли зависимый от дозы ингибирующий эффект.

Таблица 7

№ соединения	Доза (мг/кг)	Степень ингибирования (%)
P2	10	24,6
	100	52,2
P52	30	39,9
	300	42,8
P59	30	46,7
	300	58,6
P69	30	36,1
	300	51,1
P73	30	21,9
	300	38,8
P74	30	12,5
	300	47,1
P97	30	17,5
	300	43,6

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное сульфонамида, представленное следующей общей формулой (I), либо его фармацевтически приемлемая соль:



где  $\text{---}$  означает одинарную связь или двойную связь;

$R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил, гало- $C_{1-6}$ алкил, гидроксигруппу или гидрокси- $C_{1-6}$ алкил или

$R_1$  и  $R_2$  могут соединяться вместе с образованием:

(1) алициклического углеводорода, содержащего от 4 до 7 атомов углерода;

(2) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 атома азота;

(3) 6-членного гетероцикла, содержащего атом кислорода и атом азота,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси;

$R_3$  означает  $C_{1-6}$ алкил;

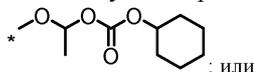
e, f, g и h независимо друг от друга означают C-H или атом азота;

B означает

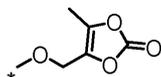
гидроксигруппу;

алкоксигруппу, содержащую линейную, разветвленную или циклическую углеродную цепь, включающую от 1 до 10 атомов углерода;

-O-6-членную-гетероциклическую группу, содержащую атом кислорода;



; или



D означает:

(4) бензольное кольцо или

(5) 5-9-членное гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из атома серы и атома азота,

каждый из указанного (4) бензольного кольца и (5) гетероарильного кольца может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси и гидроксигруппу;

$R_4$  означает атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил;

$R_5$  означает:

(6)  $C_{1-6}$ алкиламиногруппу;

(7)  $C_{1-6}$ алкил;

(8)  $C_{2-6}$ алкенил;

(9)  $C_{2-6}$ алкинил;

(10) 6-членный гетероарил, содержащий атом азота; или

(11) 6-членную гетероциклическую группу, содержащую атом азота или атом кислорода,

каждый из указанного (7)  $C_{1-6}$ алкила, (8)  $C_{2-6}$ алкенила, (9)  $C_{2-6}$ алкинила, (10) гетероарила и (11) гетероциклической группы может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, гало- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси, фенильную группу, атом галогена, гидроксигруппу и цианогруппу.

2. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил или гидрокси- $C_{1-6}$ алкил или

$R_1$  и  $R_2$  могут соединяться вместе с образованием (1) алициклического углеводорода или (3) гетероцикла,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода и (3) гетероцикла может иметь один или

несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси;

$R_5$  означает:

(6)  $C_{1-6}$ алкиламиногруппу;

(7)  $C_{1-6}$ алкил;

(10) гетероарил или

(11) гетероциклическую группу,

каждый из указанного (7)  $C_{1-6}$ алкила, (10) гетероарила и (11) гетероциклической группы может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил, гало- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси, фенильную группу, атом галогена, гидроксигруппу и циано-группу.

3. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где  $\text{---}$  означает двойную связь.

4. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R_1$  и  $R_2$  соединяются вместе с образованием (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца или (3) гетероцикла,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси.

5. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга означают атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил или гидроксид- $C_{1-6}$ алкил или

$R_1$  и  $R_2$  могут соединяться вместе с образованием (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца или (3) гетероцикла,

каждый из указанного (1) алициклического углеводорода, (2) гетероарильного кольца и (3) гетероцикла может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси.

6. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где  $R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил или гидроксид- $C_{1-6}$ алкил.

7. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где e означает атом азота и каждый из f, g и h означает C-H.

8. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где B означает гидроксигруппу или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу.

9. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

D означает (4) бензольное кольцо, (5-1) кольцо пиридина или (5-2) кольцо тиофена,

каждый из указанного (4) бензольного кольца, (5-1) кольца пиридина и (5-2) кольца тиофена может иметь один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси и гидроксигруппу.

10. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где  $R_4$  означает атом водорода.

11. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R_5$  означает:

(6)  $C_{1-6}$ алкиламиногруппу;

(7)  $C_{1-6}$ алкил или

(11) гетероциклическую группу,

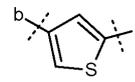
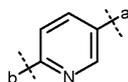
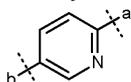
каждый из указанного (7)  $C_{1-6}$ алкила и (11) гетероциклической группы необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, цианогруппу, гидроксигруппу,  $C_{1-6}$ алкокси, трифторметил и фенил.

12. Производное сульфонамида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R_1$  и  $R_2$ , каждый независимо друг от друга, означают атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил или гидроксид- $C_{1-6}$ алкил или

$R_1$  и  $R_2$  могут соединяться вместе с образованием алициклического углеводорода, содержащего от 4 до 7 атомов углерода, который может быть замещен  $C_{1-6}$ алкилом, гетероарильного кольца, которое может быть замещено  $C_{1-6}$ алкилом, или гетероцикла, который может быть замещен  $C_{1-6}$ алкилом;

D означает бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, или гетероарильное кольцо, выбранное из следующих формул:



где a означает положение связи с S;

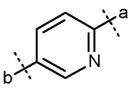
b означает положение связи с N;

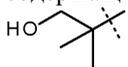
$R_4$  означает атом водорода;

$R_5$  означает

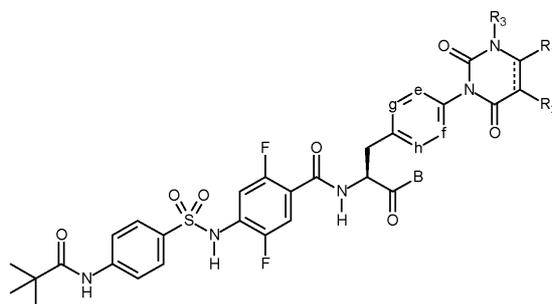
алкил, содержащий от 2 до 5 атомов углерода, который может иметь заместитель, выбранный из

группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы и фенильной группы;  
 гетероарил или  
 гетероциклическую группу, содержащую атом О в кольце, где  
 когда D - бензольное кольцо, которое может быть замещено атомом галогена, то D соединяется с S  
 и N в пара-положениях,

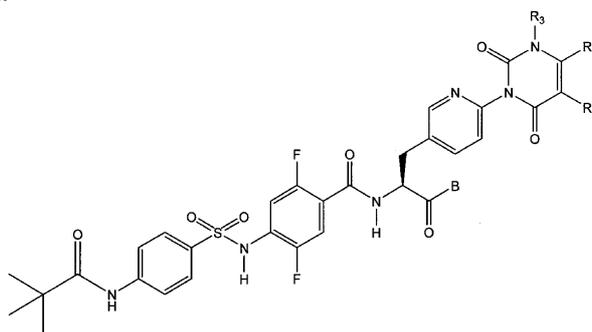
когда D - гетероарильное кольцо, представленное формулой , то e означает атом азота,  
 когда R<sub>5</sub> - гетероциклическая группа, содержащая атом О в кольце, то R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединяются вместе с  
 образованием гетероарильного кольца, а

когда R<sub>5</sub> - алкил, содержащий от 2 до 5 атомов углерода, который замещен гидроксилем, то R<sub>5</sub>  
 представлен формулой 

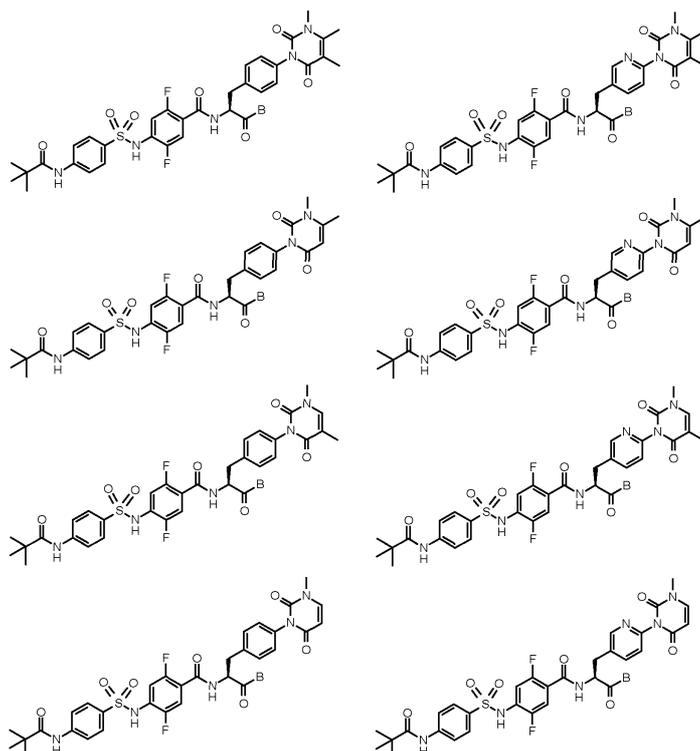
13. Производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, представленные  
 следующей формулой:



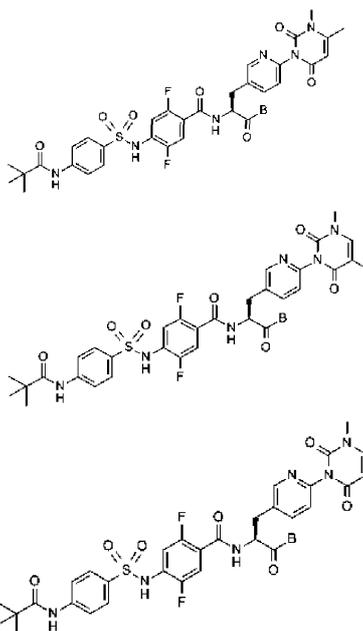
14. Производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.13, представленные  
 следующей формулой:



15. Производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.13, представленные  
 любой из следующих формул:



16. Производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.15, представленные любой из следующих формул:



17. Производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, при этом В означает гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или изобутилоксигруппу.

18. Терапевтическое или профилактическое средство для лечения или профилактики воспалительного заболевания, при котором в механизм заболевания вовлечен зависимый от интегрин  $\alpha 4\beta 7$  процесс адгезии, где средство содержит производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемую соль по п.1.

19. Ингибитор интегрин  $\alpha 4\beta 7$ , содержащий производное сульфонида либо его фармацевтически приемлемую соль по п.1.

