(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991677 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.03

(22) Дата подачи заявки
2018.01.09

(51) Int. Cl. ***C07D 317/26*** (2006.01)
C07D 225/02 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 295/033 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4462 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

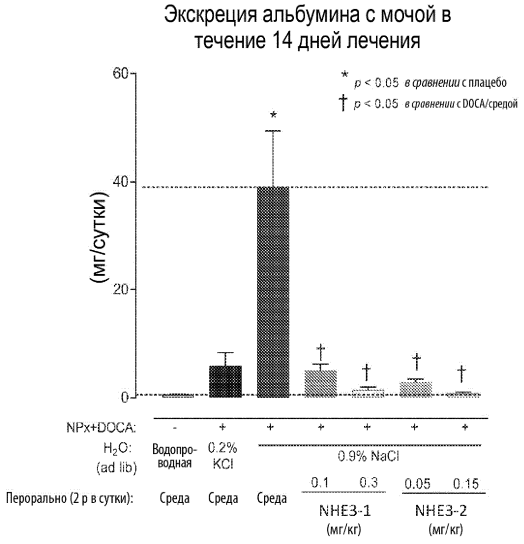
(31) **62/444,335; 62/541,097**
(32) **2017.01.09; 2017.08.04**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/013020**
(87) **WO 2018/129552 2018.07.12**

(71) Заявитель:
АРДЕЛИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дрэголи Дин, Доценко Ирина, Льюис Джейсон (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям и способам лечения расстройств, связанных с удержанием жидкости или избытком соли, таких как сердечная недостаточность (в частности, застойная сердечная недостаточность), хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, заболевание печени и удержание жидкости, вызванное агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма. Данное изобретение также относится к соединениям и способам лечения гипертензии; к соединениям и способам лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройствами желудочно-кишечного тракта.



201991677 A1

201991677 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557757EA/019

СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В данной заявке испрашивается приоритет и преимущество по предварительной патентной заявке США № 62/444335, поданной 9 января 2017 г., и предварительной патентной заявке США № 62/541097, поданной 4 августа 2017 г., которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Данное изобретение относится к производным индана, которые в значительной степени активны в желудочно-кишечном тракте для ингибирования NHE (Na+/H+ Exchanger)-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода, и использованию таких соединений при лечении расстройств, связанных с удержанием жидкости или солевым избытком, и при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Расстройства, связанные с удержанием жидкости и избытком соли

[0002] В соответствии с Американской кардиологической ассоциацией более 5 миллионов американцев страдают от сердечной недостаточности, и каждый год наблюдается приблизительно 550000 случаев застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (Schocken, D. D. et al., *Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research*; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group: Circulation, v. 117, no. 19, p. 2544-2565 (2008)). Клинический синдром застойной сердечной недостаточности наблюдается, когда дисфункция сердца препятствует нормальной перфузии периферических тканей. Наиболее распространенная форма сердечной недостаточности, приводящая к ЗСН, представляет собой систолическую сердечную недостаточность, вызванную нарушением сократительной способности миокарда. Основная причина ЗСН

заключается в ишемической болезни коронарных артерий с инфарктом или без него. Длительная гипертензия, особенно когда ее недостаточно контролируют, может приводить к ЗСН.

[0003] У пациентов с ЗСН активируются нейрогуморальные компенсационные механизмы (т. е. симпатическая нервная система и ренин-ангиотензиновая система) с целью поддержания нормального кровотока. Ренин-ангиотензиновая система активируется в ответ на уменьшение сердечного выброса, вызывая повышенные уровни ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме. С увеличением объема крови в сердце пропорционально увеличивается сердечный выброс до того момента, пока сердце будет неспособно далее расширяться. При нарушении работы сердца сократительная способность снижена, так что сердце работает при более высоких объемах и более высоких давлениях заполнения для поддержания выброса. Давление заполнения может в итоге возрасти до уровня, который вызывает транссудацию жидкости в легкие и симптомы застойности (например, отек, затруднение дыхания). Все эти симптомы связаны с объемом жидкости и удержанием соли, и такой хронический избыток жидкости и соли дополнительно дает вклад в прогрессирование заболевания.

[0004] Соблюдение схемы приема лекарств и ограничение потребления натрия с пищей являются ключевым компонентом самоорганизации пациентов с сердечной недостаточностью и могут продлить жизнь, уменьшить количество случаев госпитализации и улучшить качество жизни. Терапевты часто рекомендуют поддерживать потребление соли на уровне ниже 2,3 г в сутки и не более 2 г в сутки для людей с сердечной недостаточностью. Большинство людей потребляет значительно больше, следовательно, человеку с застойной сердечной недостаточностью, вероятно, необходимо искать пути снижения потребления соли с пищей.

[0005] Для пациентов, страдающих от ЗСН, на данный момент существует ряд способов медикаментозного лечения. Например, диуретики можно использовать или вводить для устранения застоя путем уменьшения объема и, следовательно, давления наполнения до значений ниже тех, которые вызывают отек легких. Нейтрализуя повышение объема, диуретики уменьшают сердечный выброс; однако симптомы ЗСН могут заменяться усталостью и головокружением. Среди классов или типов диуретиков на данный момент используются

тиазиды. Тиазиды ингибируют транспорт NaCl в почке, таким образом предотвращая реабсорбцию Na в кортикальном разбавляющем сегменте конечной части петли Генле и проксимальной части дистального извитого канальца. Однако эти лекарственные средства не являются эффективными, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет менее 30 мл/мин. Дополнительно, тиазиды, как и другие диуретики, могут вызывать гипокалиемию. Среди классов или типов диуретиков на данный момент используются петлевые диуретики (например, фуросемид). Они представляют собой наиболее сильные диуретики и являются особенно эффективными при лечении отека легких. Петлевые диуретики ингибируют транспортную систему NaKCl, таким образом предотвращая реабсорбцию Na в петле Генле.

[0006] Пациенты с постоянным отеком, несмотря на получение высоких доз диуретиков, могут быть или стать невосприимчивыми к диуретикам. Невосприимчивость к диуретикам может быть вызвана плохой биодоступностью лекарственного средства. У пациентов с почечной недостаточностью, которая часто встречается в популяции больных с ЗСН, эндогенные кислоты конкурируют с петлевыми диуретиками, такими как фуросемид, за путь секреции органических кислот в просвет канальца нефрона. Следовательно, для поступления достаточного количества лекарственного средства в нефрон необходимы более высокие дозы или непрерывная инфузия. Однако недавний мета-анализ поднял вопрос о долгосрочном риске хронического использования диуретиков при лечении ЗСН. Например, в недавнем исследовании (Ahmed et al., *Int J Cardiol*. 2008 April 10; 125(2): 246-253) было показано, что хроническое использование диуретиков было связано со значительным увеличением смертности и частоты госпитализации среди амбулаторных пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью, получающих ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и диуретики.

[0007] Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента («АПФ») являются примером другой медикаментозной терапии, которую можно использовать для лечения застойной сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ вызывают расширение кровеносных сосудов путем блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Аномально низкий сердечный выброс может вызывать ответ почечной системы путем высвобождения ренина, который затем превращает ангиотензиноген в ангиотензин I. АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Ангиотензин II стимулирует

центры жажды в гипоталамусе и вызывает сужение кровеносных сосудов, увеличивая таким образом артериальное давление и венозный отток. Ангиотензин II также вызывает высвобождение альдостерона, вызывая реабсорбцию Na и сопутствующую пассивную реабсорбцию жидкости, которая в свою очередь вызывает увеличение объема крови. Ингибиторы АПФ блокируют эту компенсационную систему и улучшают работу сердца путем уменьшения системного и легочного сопротивления сосудов. Ингибиторы АПФ продемонстрировали продление выживаемости и традиционно представляют собой предпочтительный способ лечения ЗСН. Однако, поскольку ингибиторы АПФ снижают уровень альдостерона, К-секретирующего гормона, один из побочных эффектов их использования заключается в гиперкалиемии. Дополнительно показано, что ингибиторы АПФ приводят к острой почечной недостаточности у некоторых категорий пациентов с ЗСН. (См., например, C. S. Cruz et al., "Incidence and Predictors of Development of Acute Renal Failure Related to the Treatment of Congestive Heart Failure with ACE Inhibitors, Nephron Clin. Pract., v. 105, no. 2, pp c77-c83 (2007)).

[0008] Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности («ТСПН»), т. е. стадия 5 хронической почечной недостаточности, должны подвергаться гемодиализу три раза в неделю. Кажущееся отсутствие функции почек и способности выводить соль и жидкость приводит к значительным колебаниям массы тела, поскольку жидкость и соль накапливаются в организме (избыток натрия/объемная перегрузка). Гиперволемия характеризуется набором массы между сеансами гемодиализа. Высокая степень гиперволемии также ухудшается за счет нарушения функции сердца, особенно ЗСН. Диализ используется для удаления токсинов мочи, а также установления гомеостаза соли и жидкости. Однако при чрезмерном диализе у пациентов может наблюдаться симптоматическая интрадиалитическая гипотония (SIH – symptomatic intradialytic hypotension). SIH наблюдается у около 15%-25% пациентов с ТСПН (Davenport, A., C. Cox, and R. Thuraisingham, *Blood pressure control and symptomatic intradialytic hypotension in diabetic haemodialysis patients: a cross-sectional survey*; Nephron Clin. Pract., v. 109, no. 2, p. c65-c71 (2008)). Как и у пациентов с гипертензией и ЗСН, настоятельно рекомендуются ограничения соли и жидкости в рационе, но плохо соблюдаются

вследствие плохих вкусовых качеств пищи с низким содержанием соли.

[0009] Причина первичной или «эссенциальной» гипертензии не выяснена. Однако некоторые наблюдения указывают на почки как на основной фактор. Наиболее убедительные данные касательно избыточного потребления соли и повышенного артериального давления поступают из INTERSALT, кросс-секционного исследования более чем 10000 участников. Для отдельных субъектов была установлена значимая положительная независимая линейная взаимосвязь между 24-часовым выведением натрия и систолическим артериальным давлением. Установлено, что более высокое 24-часовое выведение натрия с мочой у индивида связано с более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением в среднем на 6-3/3-0 мм рт. ст. Первичная гипертензия представляет собой типичный пример сложной многофакторной и полигенной особенности. Все указанные моногенные гипертонические синдромы фактически ограничены мутированными генами, включая усиление функционирования различных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящее к избыточному удержанию натрия почками. В широком смысле эти синдромы характеризуются увеличением реабсорбции натрия в почках, возникающим вследствие или первичных дефектов транспортных систем натрия, или стимуляции активности минералокортикоидных рецепторов (Altun, B., and M. Arici, 2006, *Salt and blood pressure: time to challenge;* Cardiology, v. 105, no. 1, p. 9-16 (2006)). Значительно большее количество контролируемых исследований выполнено на субъектах с гипертензией в течение трех последних десятилетий, чтобы определить, будет ли уменьшение количества натрия уменьшать установленное высокое артериальное давление. Мета-анализы этих исследований ясно продемонстрировали значительное уменьшение артериального давления у пациентов с гипертензией.

[0010] При терминальной стадии печеночной недостаточности (ESLD - end stage liver disease) накопление жидкости в виде асцита, отека или плеврального выпота вследствие цирроза является общим и возникает вследствие нарушения механизмов регулирования объема внеклеточной жидкости. Удержание жидкости представляет собой наиболее частое осложнение ESLD и наблюдается у около 50% пациентов в течение 10 лет наличия диагноза цирроза. Это осложнение значительно ухудшает качество жизни пациентов с

циррозом, а также связано с плохим прогнозом. Однолетняя и пятилетняя выживаемость составляет 85% и 56%, соответственно (Kashani et al., *Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management*; QJM, v. 101, no. 2, p. 71-85 (2008)). Наиболее приемлемые теории постулируют, что первоначальный случай образования асцита у пациента с циррозом наблюдается вследствие синусоидальной гипертензии. Портальная гипертензия вследствие увеличения синусоидального давления активирует механизмы расширения сосудов. На поздних стадиях цирроза артериолярная вазодилатация вызывает недозаполнение системного артериального сосудистого пространства. Это явление, за счет уменьшения эффективного объема крови, приводит к падению артериального давления. Следовательно, опосредованная барорецептором активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатическая нервная система и неосмотическое давление антидиуретического гормона действуют так, что восстанавливают нормальный гомеостаз крови. Эти явления вызывают дополнительное удержание натрия и жидкости почками. Расширение кровеносных сосудов внутренних органов увеличивает выработку лимфы висцеральными лимфоузлами, превосходящую емкость системы транспортировки лимфы, и приводит к утечке лимфы в брюшную полость. Постоянное удержание натрия и жидкости почками наряду с увеличением проницаемости сосудов внутренних органов и в дополнение к утечке лимфы в брюшную полость может играть основную роль в непрерывном образовании асцита.

[0011] Тиазолидиндионы (TZD), такие как росиглитазон, являются агонистами рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма, используемыми при лечении диабета 2 типа, и их широко назначают. К сожалению, удержание жидкости выступает наиболее распространенным и серьезным побочным эффектом TZD и становится наиболее частой причиной прекращения терапии. Частота возникновения удержания жидкости, вызванного TZD, изменяется от 7% при монотерапии и до 15% при сочетании с инсулином (Yan, T., Soodvilai, S., *PPAR Research* volume 2008, № статьи 943614). Механизмы таких побочных эффектов не выяснены полностью, но могут быть связаны с реабсорбцией Na и жидкости в почке. Однако удержание жидкости, вызванное TZD, устойчиво к петлевым диуретикам или тиазидным диуретикам, и комбинация агонистов рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-альфа, и PPAR-гамма, которые были предложены для

уменьшения такой гиперволемии, связана с основными нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями.

[0012] В свете вышесказанного общепризнано, что накопление соли и жидкости дает вклад в заболеваемость и смертность при многих заболеваниях, включая сердечную недостаточность (в частности, застойную сердечную недостаточность), хроническую болезнь почек и терминальную стадию почечной недостаточности, заболевание печени и тому подобное. Также считают, что накопление соли и жидкости являются факторами риска гипертензии. Следовательно, существует отчетливая необходимость в лекарственном препарате, который при введении пациенту, нуждающемуся в нем, приводит к уменьшению удержания натрия, удержания жидкости, или и того и другого. Такой лекарственный препарат также не должен вовлекать или каким-либо образом нарушать почечные механизмы гомеостаза жидкости/Na.

[0013] Один вариант, рассматриваемый для лечения избытка жидкости, заключается в том, чтобы вызвать диарею. Диарея может запускаться несколькими агентами, включая, например, слабительные средства, такие как сорбит, полиэтиленгликоль, бисакодил и фенолфталеин. Сорбит и полиэтиленгликоль запускают осмотическую диарею с низкими уровнями секретируемых электролитов; таким образом, их применимость для удаления натриевой соли из ЖКТ ограничена. Механизм действия фенолфталеина точно не установлен, но полагают, что оно вызвано ингибированием АТФазы Na/K и анионообменника Cl/HCO_3 и стимуляцией электрогенной анионной секреции (см., например, Eherer, A. J., C.A. Santa Ana, J. Porter, and J. S. Fordtran, 1993, Gastroenterology, v. 104, no. 4, p. 1007-1012). Однако, некоторые слабительные средства, такие как фенолфталеин, не являются целесообразными вариантами длительного лечения гиперволемии вследствие потенциального риска карциногенности у людей. Кроме того, слабительные средства нельзя использовать длительно, поскольку продемонстрировано, что они являются раздражающими и вызывают повреждение слизистой. Следовательно, необходимо также понимать, что вызывание длительной диареи, как часть способа контроля избытка соли и гиперволемии, также будет нежелательным методом лечения для большинства пациентов. Любой лекарственный препарат, задействующий ЖКТ для этой цели, следовательно, должен контролировать диарею, чтобы иметь практическую пользу.

[0014] Один подход для лечения диареи средней степени заключается во введении поглощающего жидкость полимера, такого как природное растительное волокно оболочек семян подорожника. Также для удаления жидкости из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно использовать полимерные материалы, а конкретнее полимерные гидрогели. Применение таких полимеров описано, например, в патентах США № 4470975 и № 6908609, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей. Однако, чтобы такие полимеры эффективно удаляли значительные количества жидкости, они желательно должны быть устойчивыми к статическому и осмотическому давлению в интервалах, существующих в ЖКТ. Многие млекопитающие, включая людей, производят мягкий кал с содержанием воды около 70%, и делают это за счет транспортировки жидкости против высокого гидравлического сопротивления, создаваемого каловыми массами. Несколько исследований демонстрируют, что давление, требуемое для дегидратации кала от около 80% до около 60% составляет от около 500 кПа до около 1000 кПа (т. е. от около 5 до около 10 атм). (См., например, McKie, A. T., W. Powrie, and R. J. Naftalin, 1990, Am J Physiol, v. 258, no. 3 Pt 1, p. G391-G394; Bleakman, D., and R. J. Naftalin, 1990, Am J Physiol, v. 258, no. 3 Pt 1, p. G377-G390; Zammit, P. S., M. Mendizabal, and R. J. Naftalin, 1994, J Physiol, v. 477 (Pt 3), p. 539-548.). Однако статическое давление, измеряемое интралюминально, обычно составляет от около 6 кПа до около 15 кПа. Достаточно высокое давление, необходимое для дегидратации кала, по существу возникает вследствие осмотического процесса, а не механического процесса, осуществляемого мышечными силами. Осмотическое давление возникает вследствие активного транспорта соли через слизистую кишечника, что в конечном итоге вызывает гипертоническую абсорбцию жидкости. Производимый осмотический градиент перемещает жидкость из полости в серозную часть слизистой. Поглощающие жидкость полимеры, такие как описанные, например, в патентах США № 4470975 и 6908609, могут не быть способны выдерживать такое давление. Такие полимеры могут сжиматься в нормальных условиях в толстом кишечнике, когда процесс абсорбции соли не нарушен, в результате удаляя незначительное количество жидкости и соответственно соли.

[0015] Также описаны синтетические полимеры, которые связывают натрий. Например, ионообменные полимерные смолы, такие

как катионообменные смолы типа Dowex, известны приблизительно с 1950-х годов. Однако за исключением Kayexalate™ (или Kionex™), который представляет собой соль полистиролсульфоната, одобренную для лечения гиперкалиемии, катионообменные смолы имеют очень ограниченное применение в качестве лекарственных средств вследствие, по меньшей мере частично, их ограниченной емкости и плохой катион-связывающей селективности. Дополнительно, в процессе ионообменного процесса эти смолы могут высвобождать стехиометрическое количество экзогенных катионов (например, H, K, Ca), которые в свою очередь потенциально могут вызывать ацидоз (H), гиперкалиемию (K) или давать вклад в кальцификацию сосудов (Ca). Такие смолы могут также вызывать запор.

Расстройства желудочно-кишечного тракта

[0016] Запор характеризуется нечастым и сложным прохождением каловых масс и становится хроническим, когда пациент страдает от указанных симптомов в течение 12 непоследовательных недель за 12-месячный период. Хронический запор является идиопатическим, если он не вызван другими заболеваниями или использованием лекарственных препаратов. Научно-обоснованный подход к лечению хронического запора в Северной Америке (Brandt et al., 2005, Am. J. Gastroenterol. 100(Suppl. 1): S5-S21) выявил, что распространенность составляет приблизительно 15% от общей численности населения. Сообщается, что запор чаще встречается у женщин пожилого возраста, не белых, и субъектов из низших социоэкономических групп.

[0017] Синдром раздраженного кишечника (СРК, IBS - irritable bowel syndrome) представляет собой распространенное расстройство ЖКТ, связанное с изменениями сократительной способности, секреции и висцеральных ощущений. Ряд клинических симптомов характеризует это расстройство, включая частоту и форму стула, боль в области живота и вздутие. Клинические симптомы IBS еще должны быть определены, но сейчас обычно выделяют IBS с преобладанием диареи (D-IBS) и IBS с преобладанием запора (C-IBS), при этом D-IBS определяют как длительное прохождение неоформленного или водянистого кала, а C-IBS как группу функциональных расстройств, которые проявляются как сложная, нечастая или по ощущениям неполная дефекация. Патофизиология IBS полностью не выяснена, и предложен ряд механизмов. Часто считают, что висцеральная гиперчувствительность играет основную этиологическую роль, и она

предложена в качестве биологического маркера, пригодного даже для отделения IBS от других причин боли в области живота. В недавнем клиническом исследовании (Posserud, I. et al, *Gastroenterology*, 2007;133: 1113-1123) пациенты с IBS подвергались исследованию висцеральной чувствительности (надувание шара), и их сравнивали со здоровыми субъектами. Установлено, что 61% пациентов с IBS обладают измененным висцеральным восприятием, что измерено с помощью порога боли и дискомфорта. Другие обзоры документально подтверждают роль висцеральной гиперчувствительности при симптомах боли в области живота при различных расстройствах желудочно-кишечного тракта (Akbar, A, et al, *Aliment. Pharmaco. Ther.*, 2009, 30, 423-435; Bueno et al., *Neurogastroenterol Motility* (2007) 19 (suppl. 1), 89-119). Растяжение толстой и прямой кишок широко используют в качестве инструмента оценки висцеральной чувствительности в исследованиях на животных и людях. Тип воздействия, используемого для индуцирования висцеральной чувствительности, изменяется в зависимости от моделей (см., например, Eutamen, H *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Aug 25. [Epubaheadofprint]), однако такое воздействие, как воздействие частичного ограничения (PRS - partial restraint stress), представляет собой мягкую неульцерогенную модель, которая считается более характерной для условий IBS.

[0018] Запор обычно наблюдается у пациентов пожилого возраста, особенно пациентов с остеопорозом, которые принимают кальциевые добавки. Показано, что кальциевые добавки являются полезными для пациентов с остеопорозом для восстановления плотности костей, но соблюдение режима лечения является плохим из-за вызванного кальцием запора.

[0019] Вызванный опиоидами запор (OIC - Opioid-induced constipation) (также называют дисфункцией кишечника, вызванной опиоидами, или опиоидной дисфункцией кишечника (OBD - opioid bowel dysfunction)) представляет собой побочный эффект, связанный с терапией с использованием опиоидов. OIC часто описывают как запор; однако он представляет собой совокупность побочных эффектов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые также включают в себя спазмы в животе, вздутие и гастроэзофагеальный рефлюкс. У пациентов с раком может наблюдаться связанный с заболеванием запор, который обычно усугубляется терапией с использованием опиоидов. Однако OIC не

ограничивается пациентами с раком. Недавний опрос пациентов, принимающих опиоиды для облегчения боли неракового происхождения, показал, что у приблизительно 40% пациентов наблюдался запор, связанный с терапией опиоидами (<3 полных актов дефекации в неделю), в сравнении с 7,6% в контрольной группе. Среди субъектов, которые получали терапию с использованием слабительных средств, только 46% пациентов, которых лечили опиоидами, (контрольные субъекты, 84%) сообщали о достижении желаемых результатов лечения в течение >50% периода времени (Pappagallo, 2001, Am. J. Surg. 182(5A Suppl.): 11S-18S).

[0020] Некоторых пациентов, страдающих от хронического идиопатического запора, можно успешно лечить изменением образа жизни, изменениями в рационе и повышением потребления жидкости и пищевых волокон, и эти способы лечения обычно пробуют первыми. Для пациентов, которые не реагируют на такие подходы, терапевты, как правило, рекомендуют слабительные средства, большинство из которых доступны без рецепта. Использование слабительных средств, продаваемых без рецепта, считают неэффективным около половины пациентов (Johanson and Kralstein, 2007, Aliment. Pharmacol. Ther. 25(5): 599-608). Другие терапевтические варианты лечения, назначаемые на данный момент или находящиеся на стадии клинической разработки для лечения IBS и хронического запора, в том числе OIC, описаны, например, в: Chang et al., 2006, Curr. Teat. Options Gastroenterol. 9(4): 314-323; Gershon and Tack, 2007, Gastroenterology 132(1): 397-414; и Hammerle and Surawicz, 2008, World J. Gastroenterol. 14(17): 2639-2649. Пригодные способы лечения включают в себя, но не ограничиваясь ими, лиганды рецептора серотонина, активаторы хлоридных каналов, антагонисты опиоидных рецепторов, агонисты рецепторов гуанилатциклазы и агонисты рецепторов нуклеотида P2Y(2). Многие из этих вариантов лечения являются неполноценными, поскольку они могут вызывать привыкание, быть неэффективными у некоторых пациентов, могут вызывать длительные побочные эффекты или по другим причинам не являться оптимальными.

Ингибиторы обменника Na^+ / H^+ (NHE)

[0021] Одна из основных функций ЖКТ заключается в поддержании гомеостаза вода/Na путем абсорбции практически всей воды и Na, действию которых подвергается ЖКТ. Эпителиальный слой, покрывающий апикальную поверхность толстой кишки

млекопитающего, представляет собой типичный переносящий электролиты эпителий, который способен перемещать большие количества соли и воды в обоих направлениях через слизистую. Например, каждый день ЖКТ обрабатывает около 9 литров жидкости и около 800 мэкв. Na. (См., например, Zachos et al., *Molecular physiology of intestinal Na+/H+ exchange*; Annu. Rev. Physiol., v. 67, p. 411-443 (2005)). Только около 1,5 литра этой жидкости и около 150 мэкв. этого натрия поступает перорально; тогда как большая часть жидкости (например, около 7,5 литров) и натрия (около 650 мэкв.) секретируется органами ЖКТ как часть процесса пищеварения. Следовательно, ЖКТ представляет целесообразную мишень для модуляции системных уровней натрия и жидкости.

[0022] Опубликовано много обзоров по физиологии и механизмам секреции и/или абсорбции ЖКТ (см., например, Kunzelmann et al., *Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease*; Physiol. Rev., v. 82, no. 1, p. 245-289 (2002); Geibel, J. P.; *Secretion and absorption by colonic crypts*; Annu. Rev. Physiol, v. 67, p. 471-490 (2005); Zachos et al., *supra*; Kiela, P. R. et al., *Apical NA+/H+ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; J. Physiol. Pharmacol., v. 57 Suppl. 7, p. 51-79 (2006)). Два основных механизма абсорбции Na представляют собой электронейтральный и электрогенный транспорт. Электронейтральный транспорт обусловлен по существу антипортом Na^+/H^+ NHE (например, NHE-3) и отвечает за объемную абсорбцию Na. Электрогенный транспорт обеспечивается эпителиальным натриевым каналом («ENaC» - epithelium sodium channel). Электронейтральный транспорт локализирован главным образом в сегменте подвздошной кишки и проксимальном отделе толстой кишки, а электрогенный транспорт локализирован в дистальном отделе толстой кишки.

[0023] NHE плазменной мембраны дают вклад в поддержание внутриклеточного pH и объема, трансклеточной абсорбции NaCl и $NaHCO_3$ и жидкостного баланса, осуществляемого эпителиальными клетками, особенно в почке, кишечнике, желчном пузыре и слюнных железах, а также регуляцию системного pH. Существует масса литературы, посвященной роли и клиническому воздействию на системные NHE для лечения расстройств, связанных с ишемией и реперфузией для кардиозащиты или почечной защиты. Было идентифицировано девять изоформ NHE (Kiela, P. R., et al.; *Apical NA+/H+ exchangers in the mammalian gastrointestinal*

tract; J. Physiol. Pharmacol., v. 57 Suppl 7, p. 51-79 (2006)), среди которых NHE-2, NHE-3 и NHE-8 экспрессируются на апикальной стороне ЖКТ, при этом NHE-3 дает больший вклад в транспорт. Другой, еще требующий идентификации, Cl-зависимый NHE был идентифицирован в криптах клеток крыс. Кроме того, большое количество исследований посвящено идентификации ингибиторов NHE. Основные цели таких исследований представляли собой NHE-1 и NHE-3. Низкомолекулярные ингибиторы NHE описаны, например, в патентах США № 5866610; 6399824; 6911453; 6703405; 6005010; 6736705; 6887870; 6737423; 7326705; 5824691 (WO 94/026709); 6399824 (WO 02/024637); публикациях патентов США № 2004/0039001 (WO 02/020496); 2005/0020612 (WO 03/055490); 2004/0113396 (WO 03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414; международных публикациях № WO 01/072742; WO 01/021582 (CA2387529);WO 97/024113 (CA02241531) и патенте Европы № EP0744397 (CA2177007); все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех уместных и подходящих целей.

[0024] Однако в таких исследованиях не удалось разработать или выяснить ценность или значимость ингибиторов NHE, которые не абсорбируются (т. е. несистемных) и нацелены на желудочно-кишечный тракт, как описано недавно в WO 2010/078449. Такие ингибиторы можно использовать при лечении расстройств, связанных с удержанием жидкости и избытком соли, и при лечении расстройств ЖКТ, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. Такие ингибиторы особенно предпочтительны, поскольку они могут быть доставлены со сниженным риском системных побочных эффектов в целевой области или других областях (например, небольшой или отсутствие риска поражения почек или других системных эффектов).

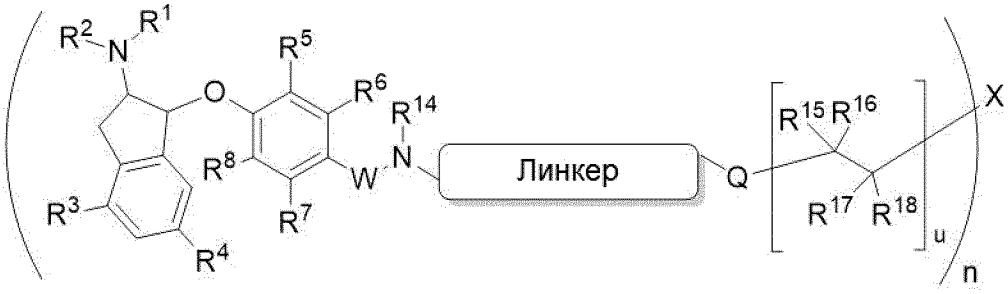
[0025] Следовательно, хотя в вышеупомянутых областях достигнут прогресс, в данной области техники остается необходимость в новых соединениях для применения при расстройствах, связанных с удержанием жидкости и избытком соли, и при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. Данное изобретение удовлетворяет эту

потребность и обеспечивает дополнительные сопутствующие преимущества.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Вкратце, данное изобретение относится к соединениям, которые в значительной степени активны в желудочно-кишечном тракте для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода, и использованию таких соединений при лечении расстройств, связанных с удержанием жидкости и солевым избытком, и при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта.

[0027] Соединение формулы I:



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

где:

линкер представляет собой $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C, $-NHC(O)NH-$, $-(CHR^{13})_p-$ или C_3-C_6циклоалкил;

W независимо представляет собой в каждом случае $S(O)_2$, C(O) или $-(CH_2)_m-$; Z независимо представляет собой в каждом случае связь, C(O) или $-C(O)NH-$;

Y независимо представляет собой в каждом случае O, S, NH, $N(C_1-C_3$алкил) или $-C(O)NH-$;

Q представляет собой связь, NH, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(CH_3)-$ или $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$;

m равен целому числу от 1 до 2;

n равен целому числу от 1 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1–C_6алкилом, C_2–C_6алкенилом, C_4–C_8циклоалкенилом, C_2–C_6алкинилом, C_3–C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; или

R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1–C_6алкилом, C_2–C_6алкенилом, C_4–C_8циклоалкенилом, C_2–C_6алкинилом, C_3–C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, OH, NH_2, CN или NO_2;

R^{13} независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1–C_6алкил, C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил,

гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{14} независимо представляет собой в каждом случае H, C_1–C_6алкил или C_1–C_6галогеналкил; или

R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае 5–6-членного гетероциклила, причем каждый C_3–C_8 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3–C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, содержащего 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19}; и

R^{19} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2, оксо, C_1–C_6алкил, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6алкокси;

при условии, что:

(1) когда X представляет собой H, n равен 1;

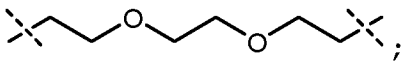
(2) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

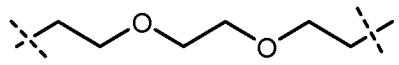
(3) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или N;

(4) когда n равен 4, X представляет собой C;

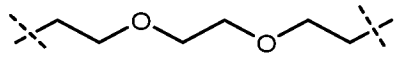
(5) одновременно только один из Q или X представляет собой –NHC(O)NH–,

(6) R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, не могут образовывать пирролидинил;

(7) когда R^1 и R^2 представляют собой метил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ;

(8) когда R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ; и

(9) когда R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-аминопиперидин-1-ил, R^3 и R^4

представляют собой галоген, и R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой .

[0028] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, как представлено выше, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть эффективна для лечения заболевания или расстройства, связанного с удержанием жидкости или солевым избытком. Фармацевтические композиции могут содержать соединения по данному изобретению для применения при лечении заболеваний, описанных в данном документе. Композиции могут содержать по меньшей мере одно соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0029] Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0030] В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или солевым избытком. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше.

[0031] В данном изобретении дополнительно предложены соединения, которые могут ингибировать NHE-опосредованный антипорт ионов натрия и водорода. Профиль эффективность-безопасность соединений по данному изобретению может быть улучшен относительно других известных ингибиторов NHE-3. Дополнительно, данный способ также имеет преимущество, которое заключается в возможности использования для ряда различных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, сердечную недостаточность (такую как застойная сердечная недостаточность), хроническую болезнь почек, терминальную стадию почечной недостаточности, гипертензию, эссенциальную гипертензию, первичную гипертензию, чувствительную к солям гипертензию, заболевание печени и задержку жидкости, вызванную агонистом

рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма, расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию - атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалколгольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, вторичный РТН при целиакии, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно, шизофрению, заболевания аутического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм, вторичный гиперпаратиреоз (РТН), целиакию, гиперфосфатаземию и тому подобное. Дополнительные признаки и преимущества способа по данному изобретению будут очевидны специалисту в данной области техники при прочтении Подробного описания изобретения ниже.

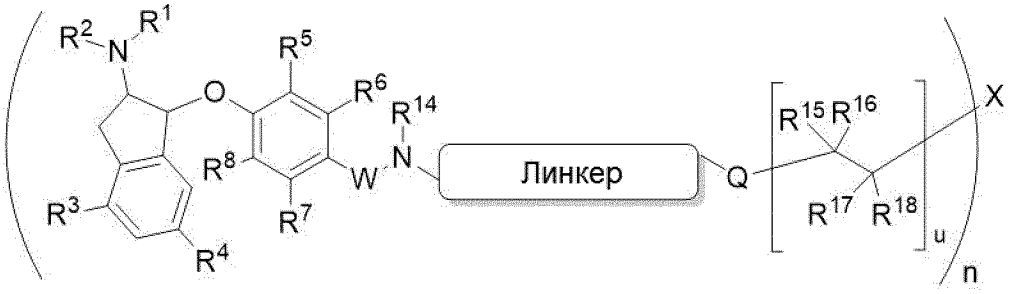
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0032] Фиг. 1A-1D: иллюстрируют независимые от NHE3 изменения внутриклеточного (pHi) и трансэпителиального электрического сопротивления в монослойных культурах клеток подвздошной кишки. Изменения pHi и трансэпителиального электрического сопротивления (ТЭС, TEER) с использованием (**A, B**) нигерицина и (**C, D**) BAM15 (3 мкМ) и FCCP (3 мкМ) по сравнению с известным ингибитором NHE3 тенапанором и контрольной средой (ДМСО) в монослойных культурах. *P <0,05, **P <0,01, ***P <0,001, ****P <0,0001 в сравнении с ДМСО.

[0033] Фиг. 2 иллюстрирует дозозависимое уменьшение экскреции альбумина с мочой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0034] Первый аспект данного изобретения относится к соединениям Формулы:



(I)

или их фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, сольвату, гидрату, изомеру или таутомеру, причем R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, n, u, X и линкер являются такими, как описано в данном документе.

[0035] Подробности изобретения изложены в сопутствующем описании ниже. В данном документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя для практического осуществления или апробации данного изобретения можно использовать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе. Другие признаки, объекты и преимущества по данному изобретению будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе также включают в себя формы во множественном числе, если контекст явно не указывает иначе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой это изобретение относится. Все патенты и публикации, цитируемые в этом описании, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Определения:

[0036] Если в контексте не указано иное, везде в данном описании и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», необходимо толковать в открытом, всеохватывающем смысле, т. е. как «включая, но не ограничиваясь этим».

[0037] Единственное число используется в данном описании в отношении одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) объекта. В качестве примера, «элемент» обозначает один элемент или более чем один элемент.

[0038] Термин «и/или» используется в данном описании для обозначения или «и», или «или», если не указано иначе.

[0039] Ссылка везде в данном описании на «один вариант реализации изобретения» или «вариант реализации изобретения» обозначает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации изобретения, включены в по меньшей мере один вариант реализации данного изобретения. Таким образом, появление фраз «в одном варианте реализации изобретения» или «в варианте реализации изобретения» в различных местах этого описания не обязательно всегда указывают на один и тот же вариант реализации. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым пригодным способом в один или более вариантов реализации изобретения.

«Амино» относится к радикалу $-NH_2$.

«Циано» относится к радикалу –CN.

«Гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу –OH.

«Имино» относится к заместителю =NH.

«Нитро» относится к радикалу $-NO_2$.

«Оксо» относится к заместителю =O.

«Тиоксо» относится к заместителю =S.

[0040] Термин «замещенный», используемый в данном документе, означает любую из вышеуказанных групп(т. е. алкил, алкилен, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, *N*-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил и/или гетероарилалкил), причем по меньшей мере один атом водорода заменен связью с атомами, отличными от водорода, такими как, но не ограничиваясь ими: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в таких группах, как гидроксильные группы,

алкокси-группы и сложноэфирные группы; атом серы в таких группах, как тиольные группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в таких группах, как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в таких группах, как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группыи триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомом водорода заменены связью высшего порядка (например, двойная или тройная связь) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной группах; и азот в таких группах, как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает в себя любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$, $-(CH_2CH_2O)_{2-10}R_g$. Выше R_g и R_h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, *N*-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил и/или гетероарилалкил. «Замещенный» дополнительно означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогенной, алкильной, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, гетероциклильной, *N*-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, *N*-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более из вышеуказанных заместителей.

[0041] Понятно, что термин «необязательно замещенный» означает, что указанный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная

группа, которая необязательно замещена, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (т. е. полностью углеводородом). Как альтернативный вариант та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она может в любой точке цепи быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что указанный химический фрагмент, возможно, содержит другие функциональные группы, но не обязательно имеет любые дополнительные функциональные группы.

[0042] «Алкил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который является насыщенным или ненасыщенным (т. е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), содержащему от одного до двенадцати атомов углерода (C_1–C_{12} алкил), от одного до восьми атомов углерода (C_1–C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1–C_6 алкил), и который присоединен к оставшейся части молекулы одинарной связью,например, метил, этил, *н*–пропил, 1–метилэтил (*изо*–пропил), *н*–бутил, *н*–пентил, 1,1–диметилэтил (*трет*–бутил), 3–метилгексил, 2–метилгексил, этенил, проп–1–енил, бут–1–енил, пент–1–енил, пента–1,4–диенил, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена.

[0043] «Алкокси» относится к радикалу формулы OR_a, где R_a представляет собой алкильный радикал, как описано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкокси–группа может быть необязательно замещена.

[0044] «Алкенил» относится к ненасыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему 2–12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, пропенил, *н*–бутенил, *изо*–бутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено в данном документе, может быть неразветвленным или разветвленным.

[0045] «Алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему 2–12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают в себя этинил, пропанил, н–бутинил, изо–бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0046] Термин «циклоалкил» означает моноциклические или полициклические насыщенные карбоновые кольца, содержащие 3–18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборнил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил. C_3–C_8 циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или с мостиковой связью (например, норборнан).

[0047] Термин «циклоалкенил» означает моноциклические неароматические ненасыщенные углеродные кольца, содержащие 4–18 атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают в себя, без ограничения, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и норборенил. C_4–C_8 циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую от 4 до 8 атомов углерода.

[0048] Термин «гетероциклил», или «гетероциклоалкил», или «гетероцикл» относится к моноциклическим или полициклическим 3–24–членным кольцам, содержащим углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, фосфора, азота или серы, и при этом нет делокализованных п–электронов (ароматичности), общих для углерода или гетероатомов кольца. Гетероциклильные кольца включают в себя, но не ограничиваясь ими, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил–S–оксид, тиоморфолинил–S–диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил. Гетероциклильное или гетероциклоалкильное кольцо может быть конденсированным или с мостиковой связью, например может представлять собой бициклическое кольцо.

[0049] При использовании в данном документе, термин «гало» или «галоген» означает группу фторо, хлоро, бромо или йодо.

[0050] Термин «карбонил» относится к функциональной группе, состоящей из атома углерода, связанного двойной связью с атомом кислорода. Он может быть сокращен в данном документе как «оксо», как C(O) или как C=O.

[0051] Термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим 1-2 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если содержит два ароматических кольца (бициклическая и т. д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают в себя, но не ограничиваясь ими, -H, -галоген, $-O-C_1-C_6$алкил, $-C_1-C_6$алкил, $-OC_2-C_6$алкенил, $-OC_2-C_6$алкинил, $-C_2-C_6$алкенил, $-C_2-C_6$алкинил, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6$алкил, $-C(O)C_1-C_6$алкил, $-OC(O)OC_1-C_6$алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$алкил), $-N(C_1-C_6$алкил$)_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6$алкил, $-S(O)NHC_1-C_6$алкил и $-S(O)N(C_1-C_6$алкил$)_2$. Заместители сами могут быть необязательно замещены. Кроме того, когда содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих арильных групп включают в себя инданил, инденил, тетрагидронафталенил и тетрагидробензоаннуленил.

[0052] Если конкретно не определено иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический радикал или полициклический ароматический радикал из от 5 до 24 атомов в кольце, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой C. Гетероарил, как определено в данном документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, причем гетероатом выбран из N, S, P и O. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают в себя, но не ограничиваясь ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил,

имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил,изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ^2-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, когда содержат два конденсированных кольца, гетероарильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих гетероарильных групп включают в себя индолинил, индолинолил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

[0053] «Пролекарство» указывает на соединение, которое может превращаться в физиологических условиях или за счет сольволиза в биологически активное соединение по данному изобретению. Таким образом, термин «пролекарство» относится к метаболическому прекурсору соединения по изобретению, который

является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, нуждающемуся в этом, но превращаться *in vivo* в активное соединение по данному изобретению. Пролекарства, как правило, быстро превращаются *in vivo* с образованием исходного соединения по изобретению, например, с помощью гидролиза в крови. Соединение-пролекарство часто имеет преимущества, заключающиеся в растворимости, совместимости с тканями или отсроченном высвобождении в организме млекопитающего (см. Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam)). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0054] Подразумевается, что термин «пролекарство» также включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение по данному изобретению *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства соединения по изобретению могут быть получены путем изменения функциональных групп, присутствующих в соединении по изобретению, таким образом, чтобы эти изменения расщеплялись как при рутинных операциях, так и *in vivo*, до исходного соединения по изобретению. Пролекарства включают в себя соединения по изобретению, в которых гидрокси-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство соединения по изобретению вводят субъекту-млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидрокси-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают в себя, но не ограничиваясь ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или амидных производных функциональных аминогрупп в соединениях по изобретению и тому подобное.

[0055] Также предполагается, что изобретение, описанное в данном документе, охватывает *in vivo* метаболические продукты описанных соединений. Такие продукты могут возникать вследствие, например, окисления, восстановления, амидирования, этерификации и тому подобного введенного соединения, главным образом вследствие ферментативных процессов. Следовательно, изобретение включает в себя соединения, полученные с помощью способа, включающего в себя введение соединения по данному изобретению

млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продуктов его метаболизма. Такие продукты, как правило, идентифицируют путем введения радиомеченого соединения по изобретению в обнаружимой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, ожидания в течение времени, достаточного для прохождения метаболизма, и выделения продуктов превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

[0056] Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» указывают на соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и превращение в эффективный терапевтический агент.

[0057] «Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» включает в себя без ограничения любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/пигмент, усилитель вкуса и аромата, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемые к использованию для людей и домашних животных.

[0058] «Фармацевтически приемлемая соль» включает в себя соли присоединения как кислоты, так и основания.

[0059] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или по другим причинам нежелательными, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, уксусная кислота, 2,2-дихлорукусуная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламовая кислота, додецилсерная кислота,

этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и тому подобное.

[0060] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают при присоединении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, магния, алюминия и тому подобное. Предпочтительные неорганические соли представляют собой соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтаноламин, этаноламин, динол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогесиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтаноламин, трометамин, пурины,

пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и тому подобное. Особенно предпочтительные органические основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

[0061] Часто кристаллизация дает сольват соединения по изобретению. При использовании в данном документе, термин «сольват» относится к агрегату, который содержит одну или более молекул соединения по изобретению с одной или более молекулами растворителя. Растворитель может представлять собой воду, в этом случае сольват может представлять собой гидрат. Альтернативно, растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединение по данному изобретению может существовать как гидрат, в том числе моногидрат, дигидрат, гемигидрат, полуторагидрат, тригидрат, тетрагидрат и тому подобное, а также в виде соответствующих сольватированных форм. Соединение по изобретению может представлять собой истинный сольват, тогда как в других случаях соединение по изобретению может только удерживать дополнительную воду или представлять собой смесь воды и некоторого дополнительного растворителя.

[0062] «Фармацевтическая композиция» относится к составу на основе соединения по изобретению и среды, в общем принятой в области доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда включает в себя все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

[0063] Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров и могут, следовательно, образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены на основании абсолютной стереохимии, как(R) или (S) или как (D) или (L) для аминокислот. Подразумевается, что данное изобретение включает в себя все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (–), (R) и (S) или (D) и (L) изомеры можно получить с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделить с использованием традиционных способов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают в себя хиральный синтез из пригодного оптически чистого прекурсора или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с

использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают в себя как *E*, так и *Z* геометрические изомеры. Подобно предполагается, что включены все таутомерные формы.

[0064] «Стереоизомер» относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных теми же связями, но имеющим различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Данное изобретение подразумевает различные стереоизомеры и их смеси и включает в себя «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не совпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга.

[0065] «Таутомер» относится к перемещению протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Данное изобретение включает в себя таутомеры любых указанных соединений.

[0066] В соответствии с данным изобретением соединения, описанные в данном документе, разработаны так, что являются в значительной степени активными или локализованными в полости желудочно-кишечного тракта человека или животного. Термин «полость желудочно-кишечного тракта» используется в данном документе взаимозаменяемо с термином «полость» для обозначения пространства или пустоты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ, который также именуют в данном документе пищеварительным трактом), ограниченной апикальной мембраной эпителиальных клеток ЖКТ субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения не абсорбируются через слой эпителиальных клеток ЖКТ (также известный как эпителий ЖКТ). «Слизистая желудочно-кишечного тракта» относится к слою(-ям) клеток, отделяющих полость желудочно-кишечного тракта от остального организма, и включает в себя слизистую желудка и кишечника, такую как слизистую тонкого кишечника. «Эпителиальная клетка желудочно-кишечного тракта» или «эпителиальная клетка пищеварительного тракта», при использовании в данном документе, относится к любой эпителиальной клетке на поверхности слизистой желудочно-кишечного тракта, которая обращена к полости желудочно-кишечного тракта, включая, например, эпителиальную клетку желудка,

эпителиальную клетку кишечника, эпителиальную клетку толстого кишечника и тому подобное.

[0067] «Субъект» представляет собой человека, но также может быть животным, нуждающимся в лечении с помощью соединения по описанию, например домашними животными (например, собаки, кошки и тому подобное), сельскохозяйственными животными (например, коровы, свиньи, лошади и тому подобное) и лабораторными животными (например, крысы, мыши, морские свинки и тому подобное).

[0068] «Практически системно небиодоступный» и/или «практически непроникающий», при использовании в данном документе (а также их варианты), в общем, относится к ситуациям, в которых статистически значимое количество, а в некоторых вариантах реализации практически все соединение по данному изобретению (которое включает в себя низкомолекулярный NHE-ингибитор) остается в полости желудочно-кишечного тракта. Например, в соответствии с одним или более вариантами реализации данного изобретения по меньшей мере около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98%, около 99% или даже около 99,5% соединения остается в полости желудочно-кишечного тракта. В таких случаях локализация в полости желудочно-кишечного тракта относится к уменьшению общего перемещения через слой эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, например, путем как трансклеточного, так и параклеточного транспорта, а также путем активного и/или пассивного транспорта. Соединение в таких вариантах реализации изобретения заблокировано от общего проникания в слой эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта при трансклеточном транспорте, например, через апикальную мембрану эпителиальных клеток в тонком кишечнике. Соединение в этих вариантах реализации изобретения также заблокировано от общего проникания через «плотные контакты» при параклеточном транспорте между эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта, выстилающими полость.

[0069] В этом отношении следует отметить, что в одном конкретном варианте реализации изобретения соединение по существу совсем не абсорбируется в ЖКТ или полости желудочно-кишечного тракта. При использовании в данном документе, термины «по существу непроникающий» или «по существу системно небиодоступный» относится к вариантам реализации, в которых не обнаружено выявляемой степени абсорбции или проникания или

системного воздействия соединения с использованием способов, общеизвестных в данной области техники.

[0070] Однако в этом отношении необходимо дополнительно отметить, что в альтернативных вариантах реализации изобретения «практически непроникающий» или «практически системно небиодоступный» обеспечивает или делает возможным возникновение ограниченной абсорбции в ЖКТ, и конкретнее в эпителии пищеварительного тракта (например, некоторая обнаружимая степень абсорбции, как, например, по меньшей мере около 0,1%, 0,5%, 1% или более и менее около 30%, 20%, 10%, 5% и т. д., при этом абсорбция, например, находится в интервале от около 1% до 30% или от 5% до 20% и т. д.; другими словами «практически непроникающий» или «практически системно небиодоступный» относится к соединениям, которые демонстрируют некоторую обнаружимую проникающую способность в эпителиальный слой клеток в ЖКТ на уровне менее около 20% введенного соединения (например, менее около 15%, около 10% или даже около 5%, и, например, более около 0,5% или 1%), а затем выводится печенью (т. е. экскреция печенью) и/или почками (т. е. экскреция почками).

[0071] В соответствии с данным описанием и как дополнительно подробно описано в данном документе ниже, установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия (Na^+) и ионов водорода (H^+) в желудочно-кишечном тракте, и конкретнее в эпителии желудочно-кишечного тракта, является мощным подходом для лечения различных расстройств, которые могут быть связаны или вызваны удержанием жидкости и/или избытком соли, и/или таких расстройств, как сердечная недостаточность (в частности, застойная сердечная недостаточность), хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, заболевание печени и/или удержание жидкости, вызванное агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма. Конкретнее, было установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода в ЖКТ увеличивает экскрецию натрия с калом, эффективно уменьшая системные уровни натрия и жидкости. Это в свою очередь улучшает клинический статус пациента, страдающего от, например, ЗСН, ТСПН/ХБП и/или заболевания печени. Дополнительно было установлено, что такое лечение может необязательно быть улучшено путем совместного введения других полезных соединений или композиций, таких как, например,

поглощающий жидкость полимер. Поглощающий жидкость полимер может необязательно быть выбран так, чтобы он не блокировал или каким-либо отрицательным образом не препятствовал механизму действия совместно вводимого NHE-ингибирующего соединения.

[0072] Дополнительно и как далее подробно изложено ниже в данном документе, дополнительно было установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия (Na^+) и ионов водорода (H^+) в желудочно-кишечном тракте, и конкретнее в эпителии желудочно-кишечного тракта, является эффективным подходом для лечения гипертензии, которая может быть связана или вызвана удержанием жидкости и/или избытком соли. Конкретнее, было установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода в ЖКТ увеличивает экскрецию натрия с калом, эффективно уменьшая системные уровни натрия и жидкости. Это в свою очередь улучшает клинический статус пациента, страдающего от гипертензии. Такое лечение может необязательно быть улучшено путем совместного введения других полезных соединений или композиций, таких как, например, поглощающий жидкость полимер. Поглощающий жидкость полимер может необязательно быть выбран так, чтобы он не блокировал или каким-либо отрицательным образом не препятствовал механизму действия совместно вводимого NHE-ингибирующего соединения.

[0073] Дополнительно и как далее подробно изложено в данном документе ниже, дополнительно установлено, что ингибирование NHE-опосредованного антипорта ионов натрия (Na^+) и ионов водорода (H^+) в желудочно-кишечном тракте, а конкретнее в эпителии желудочно-кишечного тракта, является эффективным подходом для лечения различных расстройств желудочно-кишечного тракта, в том числе лечения или ослабления боли, связанной с расстройствами желудочно-кишечного тракта, и конкретнее восстановления надлежащей секреции жидкости в пищеварительном тракте и улучшения патологических состояний, встречающихся при запорах. Авторы изобретения дополнительно выяснили, что путем блокирования реабсорбции ионов натрия, соединения по данному описанию восстанавливают гомеостаз жидкости в ЖКТ, особенно в ситуациях, в которых секреция/абсорбция жидкости изменяется таким образом, который приводит высокой степени дегидратации кала, слабой перистальтики кишечника и/или медленного транзита, что вызывает запоры и в общем дискомфорт в ЖКТ. Дополнительно было установлено, что такое лечение может необязательно быть

улучшено путем совместного введения других полезных соединений или композиций, таких как, например, поглощающий жидкость полимер. Поглощающий жидкость полимер может необязательно быть выбран так, чтобы он не блокировал или каким-либо отрицательным образом не препятствовал механизму действия совместно вводимого NHE-ингибирующего соединения.

[0074] Вследствие наличия NHE в других органах или тканях организма, способ по данному изобретению подразумевает использование соединений и композиций, которые желательно являются высокоселективными или локализованными, действуя таким образом в значительной степени в желудочно-кишечном тракте и не подвергая воздействию другие ткани или органы. Таким образом можно минимизировать любые системные эффекты (или в целевой области, или в других областях). Следовательно, следует отметить, что при использовании в данном документе и как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе, «в значительной степени активный в желудочно-кишечном тракте» в общем относится к соединениям, которые практически системно небиодоступны и/или практически непроникающие в слой эпителиальных клеток, и конкретнее эпителий ЖКТ. Дополнительно следует отметить, что при использовании в данном документе и как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе, «практически непроникающий» конкретнее охватывает соединения, которые не проникают в слой эпителиальных клеток, а конкретнее эпителий желудочно-кишечного тракта (или эпителиальный слой). «Эпителий желудочно-кишечного тракта» относится к мембранной ткани, покрывающей внутреннюю поверхность желудочно-кишечного тракта. Следовательно, будучи практически непроникающим, соединение обладает очень ограниченной способностью проходить через эпителий желудочно-кишечного тракта, и таким образом контактировать с другими внутренними органами (например, мозгом, сердцем, печенью и т. д.). Типичный механизм, в соответствии с которым соединение может проходить через эпителий желудочно-кишечного тракта, заключается или в трансклеточном переносе (вещество перемещается через клетку за счет пассивного или активного транспорта, проходя и через апикальную, и через базолатеральную мембрану) и/или параклеточном переносе, когда вещество перемещается между клетками эпителия, обычно через крайне ограниченные структуры, известные как «плотные контакты».

[0075] Не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, считают, что NHE-ингибирующие соединения (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному описанию действуют по неодинаковым и уникальным механизмам для уменьшения параклеточной проницаемости кишечника. NHE3 экспрессируется в больших количествах на апикальной поверхности желудочно-кишечного тракта и связывает абсорбцию Na в полости с секрецией внутриклеточных протонов. Ингибирование NHE3 с помощью NHE-ингибирующих соединений (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному изобретению приводит к накоплению внутриклеточных протонов. Внутриклеточное удержание протонов, сопровождающее ингибирование с помощью NHE3, модулирует плотный контакт между клетками, чтобы уменьшить параклеточную проницаемость, которую можно измерить по повышению трансэпителиального электрического сопротивления. Поскольку увеличение параклеточной и/или трансклеточной проницаемости кишечника наблюдается при многих заболеваниях, включая, но не ограничиваясь ими, расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, запор, вызванный рассеянным склерозом, запор, вызванный болезнью Паркинсона, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию - атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек,

заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалколгольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерный рост микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм и тому подобное, предполагают, что ингибирование NHE может обеспечивать терапевтическую пользу при этих заболеваниях путем уменьшения параклеточной и/или трансклеточной проницаемости в кишечнике.

[0076] Таким образом, в некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложены способы уменьшения параклеточной проницаемости кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения способ уменьшения параклеточной проницаемости кишечника включает в себя введение ингибитора NHE3. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибирование NHE3 приводит к накоплению внутриклеточных протонов. В некоторых вариантах реализации изобретения уменьшение параклеточной проницаемости вследствие увеличения уровня внутриклеточных протонов не зависит от ингибирования с помощью NHE3. Другими словами увеличение уровня внутриклеточных протонов без ингибирования с помощью NHE3 приводит к уменьшению параклеточной проницаемости. Следовательно, предложены способы уменьшения параклеточной проницаемости, включающие в себя увеличения уровня внутриклеточных протонов. В некоторых вариантах реализации изобретения предложены способы лечения заболеваний, связанных с параклеточной проницаемостью, включающие в себя введение агента, который увеличивает уровень внутриклеточных протонов в плотных контактах, тем самым уменьшая параклеточную проницаемость, что обеспечивает лечение заболевания. Неограничивающие примеры таких заболеваний включают в себя заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, псевдонепроходимость толстой кишки, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при

муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалколгольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм и тому подобное.

[0077] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложены способы модулирования трансклеточной проницаемости кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения способ модулирования трансклеточной проницаемости кишечника включает в себя введение ингибитора NHE3. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибирование NHE3 приводит к тому, что вещество перемещается через клетку за счет пассивного или активного транспорта, проходя как через апикальную, так и через базолатеральную мембраны. Таким образом предложены способы модулирования трансклеточной проницаемости, включающие в себя опосредование как пассивного, так и активного транспорта вещества, проходящего как через апикальную, так и базолатеральную мембраны. В некоторых вариантах реализации изобретения предложены способы лечения заболеваний, связанных с трансклеточной проницаемостью, включающие в себя введение агента, который опосредует как пассивный, так и активный транспорт вещества, проходящего как через апикальную, так и через базолатеральную мембраны клетки, таким образом модулируя трансклеточную проницаемость, что приводит к лечению заболевания. Неограничивающие примеры таких заболеваний включают в себя расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром

раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, вызванный рассеянным склерозом запор, запор при болезни Паркинсона, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую кишечную псевдонепроходимость.

[0078] Соединения по данному изобретению, следовательно, могут не абсорбироваться, а таким образом быть вообще системно небиодоступными (например, вообще не проникающими в эпителий желудочно-кишечного тракта), или они не демонстрируют обнаружимую концентрацию соединения в сыворотке. Альтернативно, соединения могут: (i) демонстрировать некоторую обнаружимую проникающую способность в слой эпителиальных клеток и конкретнее в эпителий ЖКТ, составляющую менее около 20% введенного соединения (например, менее около 15%, около 10% или даже около 5%, и, например, выше около 0,5% или 1%), но затем они быстро выводятся печенью (т. е. экскреция печенью) посредством пресистемного метаболизма; и/или (ii) демонстрировать некоторую проникающую способность в слой эпителиальных клеток и конкретнее эпителий ЖКТ, составляющую менее около 20% введенного соединения (например, менее около 15%, около 10% или даже около 5%, и, например, выше около 0,5% или 1%), но затем быстро выводятся почками (т. е. почечная экскреция).

[0079] Соединения могут также выводиться из кровотока в неизмененном виде в желчь посредством экскреции с желчью. Соединения по данному описанию могут, следовательно, не демонстрировать обнаружимые концентрации в желчи. Альтернативно, соединения могут демонстрировать некоторую обнаружимую концентрацию в желчи и конкретнее в эпителии желчного протока и желчного пузыря, составляющую 10 мкМ, менее 1 мкМ, менее 0,1 мкМ, менее 0,01 мкМ или менее около 0,001 мкМ.

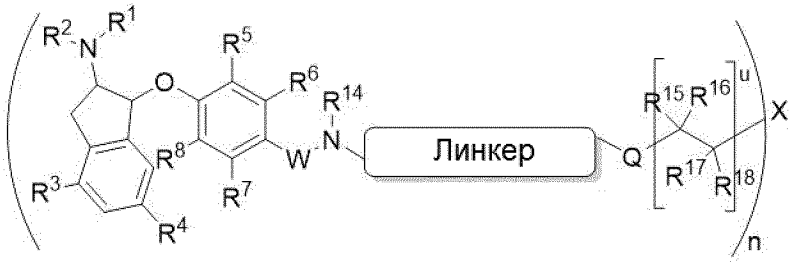
[0080] В этом отношении дополнительно следует отметить, что при использовании в данном документе, «практически системно небиодоступный» обычно относится к неспособности обнаружить соединение в системном кровотоке животного или человека после перорального введения соединения. Чтобы соединение было

биодоступным, оно должно переносится через эпителий желудочно-кишечного тракта (т. е. в значительной степени проникающее, как описано выше), перемещаться через кровоток в системе воротной вены в печень, избежать значительного метаболизма в печени, а затем переноситься в системный кровоток.

[0081] Не связываясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что NHE-ингибирующие соединения (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному описанию действуют посредством различных и уникальных механизмов, вызывая удержание жидкости и ионов в ЖКТ (и стимуляцию экскреции с калом), а не стимуляцию увеличения секреции указанной жидкости и ионов. Например, лубипростон (Amitiza® Sucampo/Takeda) представляет собой аналог простагландина E1, являющегося бициклической жирной кислотой, который активирует хлоридный канал 2 типа (ClC-2) и увеличивает секрецию жидкости, обогащенной хлоридами, из серозной в слизистую оболочку ЖКТ (см., например, фармакологические обзоры для Amitiza®, пакет NDA). Линаклотид (MD-1100 ацетат, Microbia/Forest Labs) представляет собой пептидный аналог из 14 аминокислот эндогенного гормона гуанилина и косвенно активирует регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), таким образом вызывая секрецию жидкости и электролитов в ЖКТ (см., например, Li et al., J. Exp. Med., vol. 202 (2005), pp. 975-986). Практически непроникающие NHE-ингибирующие соединения по данному описанию действуют так, что скорее ингибируют повторное поглощение соли и жидкости, чем способствуют секреции. Поскольку ЖКТ перерабатывает около 9 литров и около 800 мэкв. Na каждый день, предполагают, что ингибирование NHE может обеспечивать извлечение значительных количеств системной жидкости и натрия для уменьшения отека и устранения симптомов ЗСН.

I. Практически непроникающие или практически системно небиодоступные NHE-ингибирующие соединения

[0082] В одном аспекте изобретения соединения по данному изобретению в общем представлены Формулой (I):



(I)

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

где:

линкер представляет собой $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

W независимо представляет собой в каждом случае $S(O)_2$, C(O) или $-(CH_2)_m-$; Z независимо представляет собой в каждом случае связь, C(O) или –C(O)NH–;

Y независимо представляет собой в каждом случае O, S, NH, $N(C_1-C_3$алкил) или –C(O)NH–;

Q представляет собой связь, NH, –C(O)NH–, –NHC(O)NH–, –NHC(O)N(CH_3)– или –NHC(O)NH–(CHR^{13}); m равен целому числу от 1 до 2; n равен целому числу от 1 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; или

R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6галогеналкокси или –$C(O)NR^9R^{10}$;

R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH. CN, –NO_2, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, –SR^9, –OR^9, –NHR^9, –NR^9R^{10}, –$S(O)_2N(R^9)_2$–, –$S(O)_2R^9$, –$C(O)R^9$, –$C(O)OR^9$, –$NR^9S(O)_2R^{10}$, –$S(O)R^9$, –$S(O)NR^9R^{10}$, –$NR^8S(O)R^9$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C, –NHC(O)NH– или C_3–C_6циклоалкил;

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, OH, NH_2, CN или NO_2;

R^{13} независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1–C_6алкил, C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{14} независимо представляет собой в каждом случае H, C_1–C_6алкил или C_1–C_6галогеналкил; или

R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае 5–6-членного гетероциклила, причем каждый C_3–C_8 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3–C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, содержащего 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19}; и

R^{19} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2, оксо, C_1–C_6алкил, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6алкокси;

при условии, что:

(1) когда X представляет собой H, n равен 1;

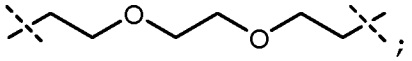
(2) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

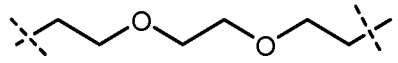
(3) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или N;

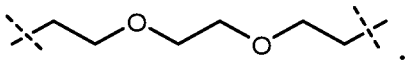
(4) когда n равен 4, X представляет собой C;

(5) одновременно только один из Q или X представляет собой –NHC(O)NH–,

(6) R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, не могут образовывать пирролидинил;

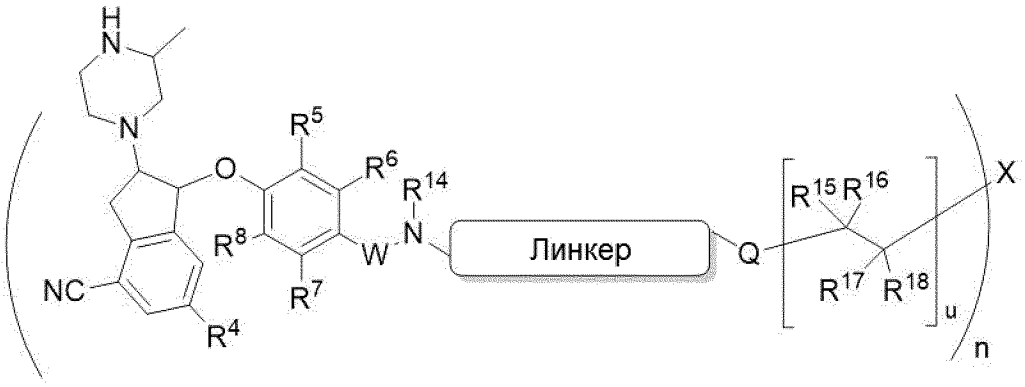
(7) когда R^1 и R^2 представляют собой метил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ;

(8) когда R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ; или

(9) когда R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-аминопиперидин-1-ил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5, R^6, R^7и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой .

В варианте осуществления изобретения NHE-ингибирующие соединения Формулы (I) имеют общие физико-химические свойства, которые делают их практически непроникающими или практически системно небиодоступными.

В варианте осуществления изобретения соединение по изобретению имеет структуру в соответствии с формулой I'



(I')

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

линкер представляет собой $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C, $-NHC(O)NH-$, $-(CHR^{13})_p-$ или C_3-C_6циклоалкил;

W независимо представляет собой в каждом случае $S(O)_2$, C(O) или $-(CH_2)_m-$; Z независимо представляет собой в каждом случае связь, C(O) или $-C(O)NH-$;

Y независимо представляет собой в каждом случае O, S, NH, $N(C_1-C_3$алкил) или $-C(O)NH-$;

Q представляет собой связь, NH, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(CH_3)-$ или $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$;

m равен целому числу от 1 до 2;

n равен целому числу от 1 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; или

R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6галогеналкокси или –$C(O)NR^9R^{10}$;

R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH. CN, –NO_2, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, –SR^9, –OR^9, –NHR^9, –NR^9R^{10}, –$S(O)_2N(R^9)_2$–, –$S(O)_2R^9$, –$C(O)R^9$, –$C(O)OR^9$, –$NR^9S(O)_2R^{10}$, –$S(O)R^9$, –$S(O)NR^9R^{10}$, –$NR^8S(O)R^9$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, OH, NH_2, CN или NO_2;

R^{13} независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1–C_6алкил, C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{14} независимо представляет собой в каждом случае H, C_1–C_6алкил или C_1–C_6галогеналкил; или

R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае 5–6-членного гетероциклила, причем каждый C_3–C_8 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3–C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, содержащего 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19}; и

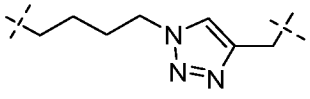
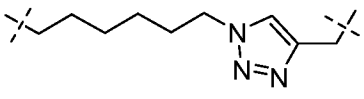
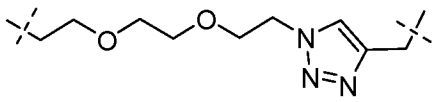
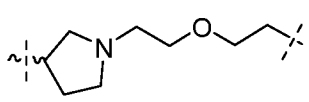
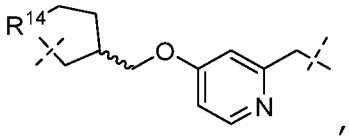
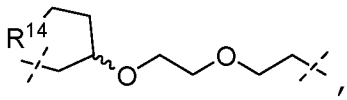
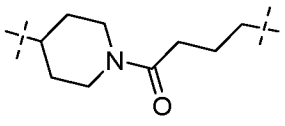
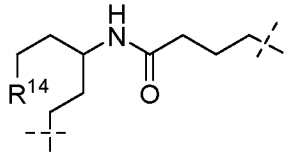
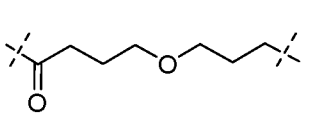
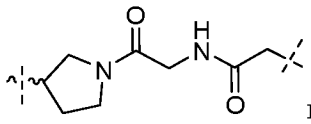
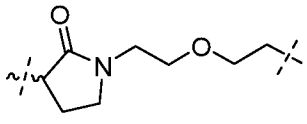
R^{19} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2, оксо, C_1–C_6алкил, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6алкокси.

[0083] Следует отметить, что во многих структурах, проиллюстрированных в данном документе, в каждом случае не будут показаны все из различных связей. Однако это не следует

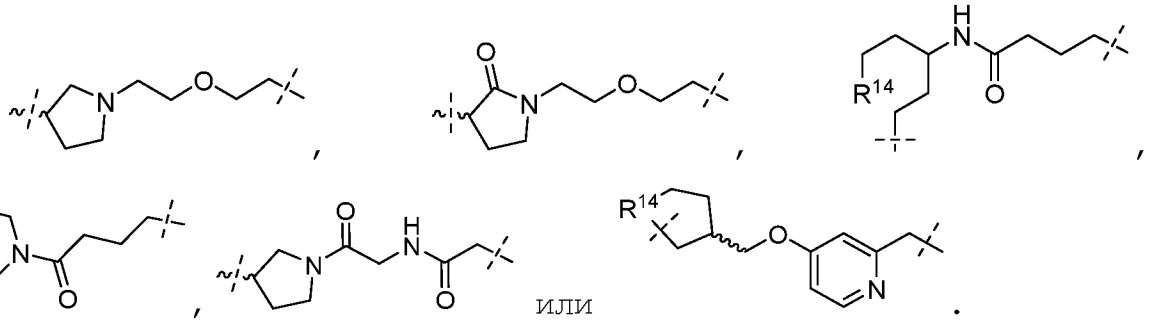
рассматривать в ограничивающем смысле. Скорее необходимо понимать, что NHE-ингибирующая молекула связана или соединена некоторым образом (например, посредством связи или линкера), так что полученное NHE-ингибирующее соединение пригодно для использования (т. е. практически непроникающее или практически системно небиодоступное в ЖКТ).

[0084] В других вариантах реализации изобретения поливалентное NHE-ингибирующее соединение может быть в олигомерной или полимерной форме. Следует отметить, что повторяющаяся единица в каждой Формуле (I) в общем охватывает повторяющиеся единицы различных полимерных вариантов реализации, включая линейные, разветвленные и дендритные структуры, которые необязательно могут быть получены с помощью способов, упоминаемых в данном документе. В каждом полимерном, или в более общем поливалентном, варианте реализации следует отметить, что каждая повторяющаяся единица может быть одинаковой или различной, и может быть связана или не связана через фрагмент «X» с помощью линкера, который в свою очередь может быть одинаковым или различным, когда присутствует. В этом отношении следует отметить, что при использовании в данном документе, «поливалентный» относится к молекуле, которая содержит несколько (например, 2, 4, 6, 8, 10 или более) NHE-ингибирующих молекул.

[0085] В одном варианте реализации изобретения линкер представляет собой -гетероциклил-$(CHR^{13})_p$-[Y-$(CH_2)_r]_s$-. В другом варианте реализации изобретения линкер может быть представлен, но не ограничиваясь ими,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[0086] В другом варианте реализации изобретения линкер может быть представлен, без ограничения,



[0087] В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 представляют собой C_1–C_6алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 представляют собой метил.

[0088] В других вариантах реализации соединений Формулы I, R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, гетероциклил или гетероарил, образованный с помощью R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно замещен одним или более H, галогеном, $-NR^9R^{10}$ или C_1–C_6алкилом.

[0089] В других вариантах реализации соединений Формулы I, R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать гетероцикл. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, гетероцикл, образованный R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно замещен одним или более оксо. В других вариантах реализации соединений Формулы I, R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут также образовывать пиперидин или пиперазин. В дополнительных вариантах реализации соединений Формулы I пиперидин или пиперазин необязательно замещен одним или более оксо, галогеном, $-NR^9R^{10}$ или C_1–C_6алкилом. В конкретном варианте реализации изобретения пиперазин замещен метилом.

[0090] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^9 и R^{10} представляют собой C_1–C_6алкил. В других вариантах реализации изобретения R^9 и R^{10} представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^3 представляет собой галоген, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил или C_1–C_6галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^3 представляет собой галоген,

CN или C_1–C_6алкил. В варианте реализации изобретения R^3 представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил.

[0091] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^4 представляет собой галоген или C_1–C_6алкил. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^4 представляет собой F, Cl или метил. В варианте реализации изобретения R^3 представляет собой CN, и R^4 представляет собой Cl.

[0092] В других вариантах реализации соединений Формулы I, R^5 представляет собой H, галоген, C_1–C_6алкил или OR^9. В других вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой H, F или метил.

[0093] В другом варианте реализации изобретения R^6, R^7 и R^8 представляют собой H, галоген или C1–C6алкил. В другом варианте реализации изобретения все из R^6, R^7 и R^8 представляют собой H. Установлено, что соединения по данному изобретению, включающие в себя галогенный или алкильный заместитель при R^6, тогда как R^5, R^7 и R^8, каждый, представляют собой H, демонстрируют меньшее взаимодействие с цитохромными ферментами. Следовательно, в варианте реализации изобретения R^5, R^7 и R^8, каждый, представляют собой H, и R^6 представляет собой галоген или C_{1-6}алкил. В варианте реализации изобретения R^5, R^7 и R^8, каждый, представляют собой H, и R^6 представляет собой F. В варианте реализации изобретения R^5, R^7 и R^8, каждый, представляют собой H, и R^6 представляет собой Me.

[0094] В другом варианте реализации соединений Формулы I, Q представляет собой –NHC(O)NH–. В конкретном варианте реализации Q представляет собой –NHC(O)NH–, и линкер представляет собой –гетероциклил–$(CHR^{13})_p$–[Y–$(CH_2)_r]_s$–. В конкретном варианте реализации Q представляет собой –NHC(O)NH–, линкер представляет собой –гетероциклил–$(CHR^{13})_p$–[Y–$(CH_2)_r]_s$–, и u равен 0. В конкретном варианте реализации Q представляет собой –NHC(O)NH–, линкер представляет собой –гетероциклил–$(CHR^{13})_p$–[Y–$(CH_2)_r]_s$–, u равен 0, и n равен 2. В конкретном варианте реализации Q представляет собой –NHC(O)NH–, линкер представляет собой –гетероциклил–$(CHR^{13})_p$–[Y–$(CH_2)_r]_s$–, u равен 0, n равен 2, и X представляет собой –$(CHR^{13})_p$– или C_3–C_6циклоалкил. В другом варианте реализации Q представляет собой связь.

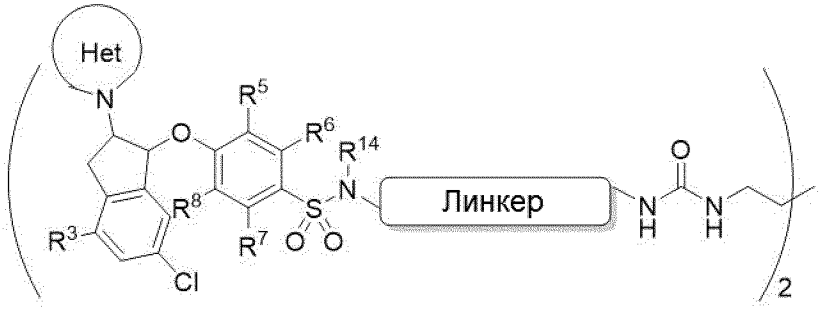
[0095] В одном варианте реализации соединений Формулы I, все из R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} представляют собой H. В одном варианте

реализации соединений Формулы I, R^{15} и R^{17} представляют собой H. В одном варианте реализации соединений Формулы I, R^{16} и R^{18} представляют собой OH. В другом варианте реализации соединений Формулы I, R^{15} и R^{17} представляют собой H, и R^{16} и R^{18} представляют собой OH.

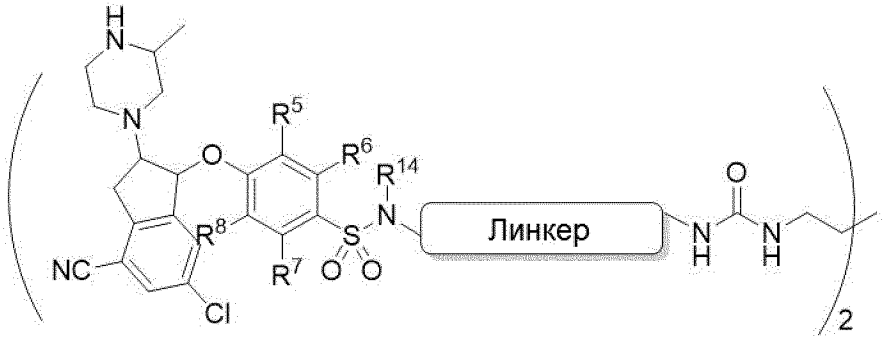
[0096] В одном варианте реализации соединений Формулы I, Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 1. В другом варианте реализации изобретения Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения Z представляет собой C(O).

[0097] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, R^{13} представляет собой H, C_1–C_6 алкил, гетероциклил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I гетероциклил или гетероарил в R^{13} необязательно замещен одним или более R^{19}. В некоторых вариантах реализации R^{13}представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^{19}. В некоторых вариантах реализации R^{19} представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I, n равен 2. В других вариантах реализации соединений Формулы I, n равен 3 или 4.

[0098] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ia или Ia’:

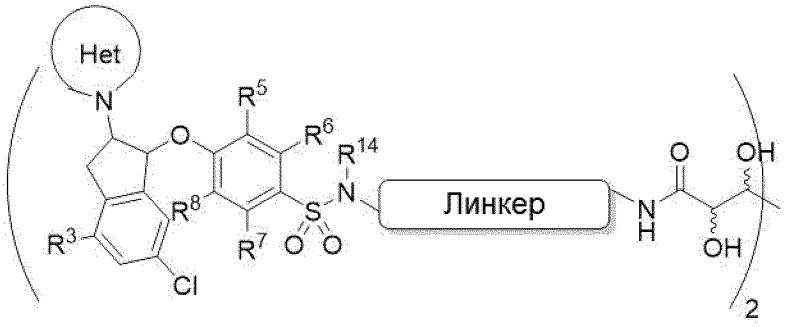


(Ia) или

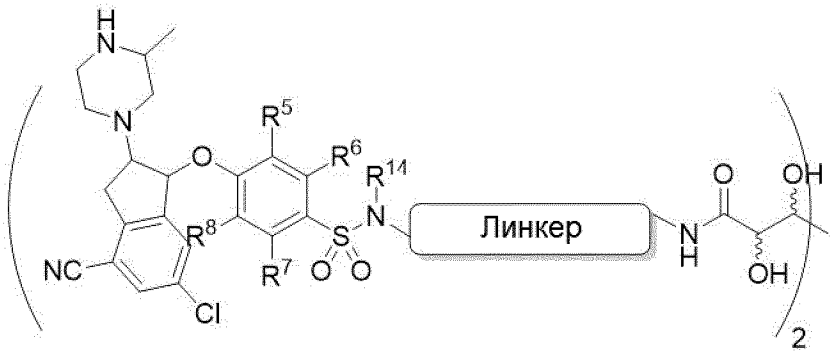


(Ia’).

[0099] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ib или Ib’:



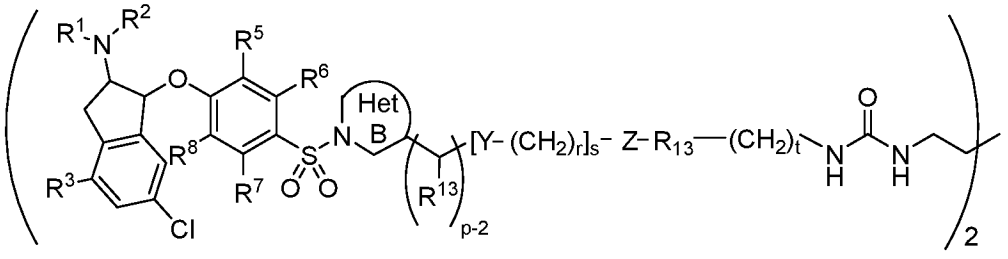
(Ib),



(Ib'),

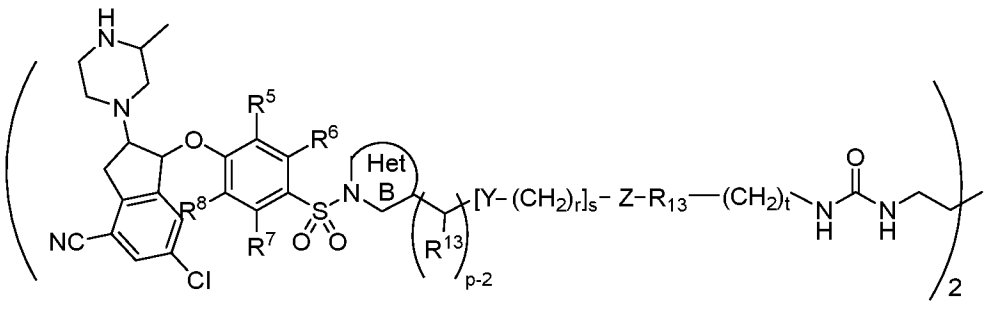
где кольцо Het представляет R^1 и R^2, которые вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом.

[00100] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ic или Ic':



(Ic)

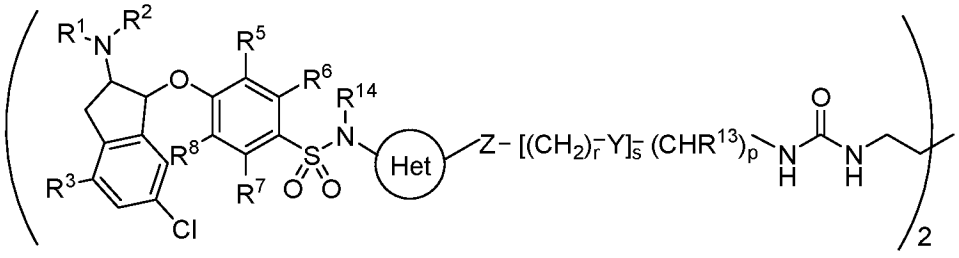
или



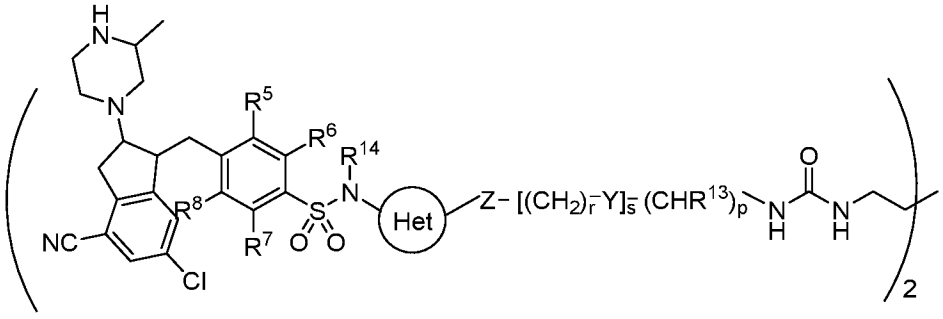
(Ic'),

где Het B представляет C_3–C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

[00101] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Id или Id':



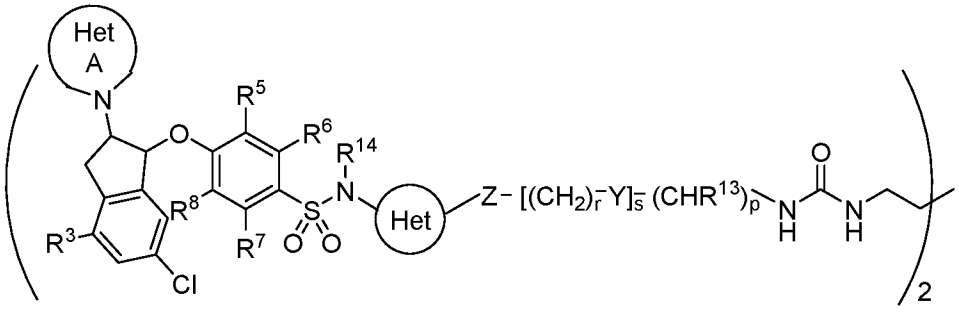
(Id) или



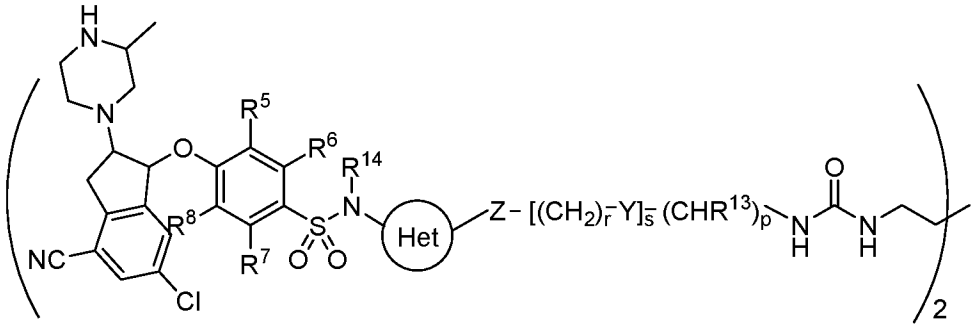
(Id'),

где Het представляет собой R^{13}, который представляет C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

[00102] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ie или Ie':



(Ie) или

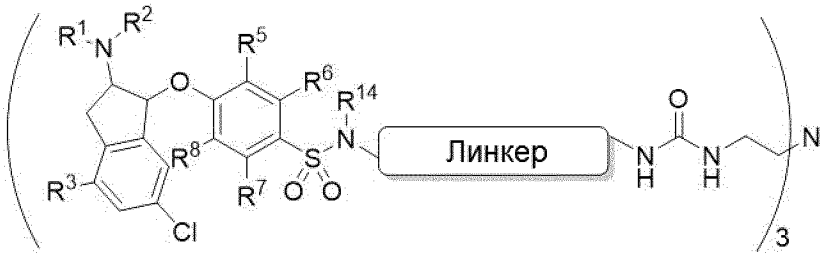


(Ie'),

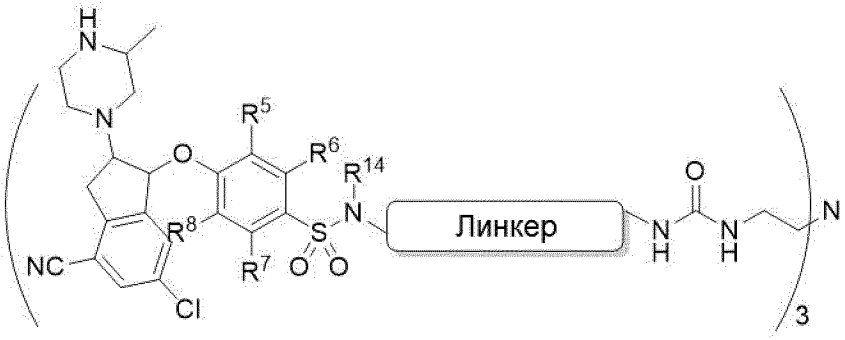
где кольцо Het A представляет R^1 и R^2, которые вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1–C_6алкилом, C_2–C_6алкенилом, C_4–C_8циклоалкенилом, C_2–C_6алкинилом, C_3–C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; и

Het представляет собой R^{13}, который представляет C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

[00103] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу If или If':



(If) или

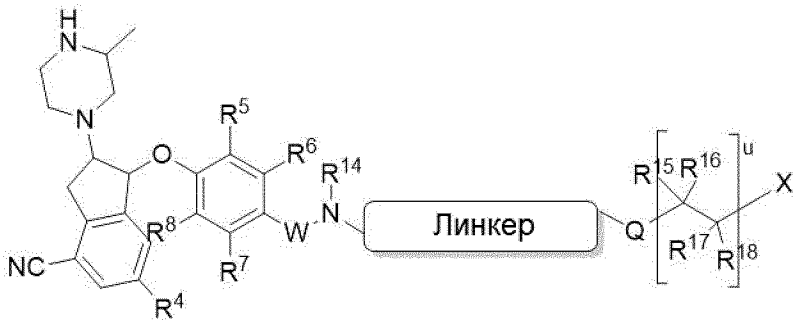


(If').

[00104] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ig или Ig’:

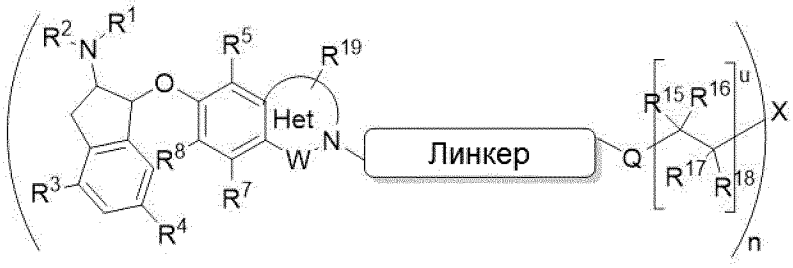


(Ig) или

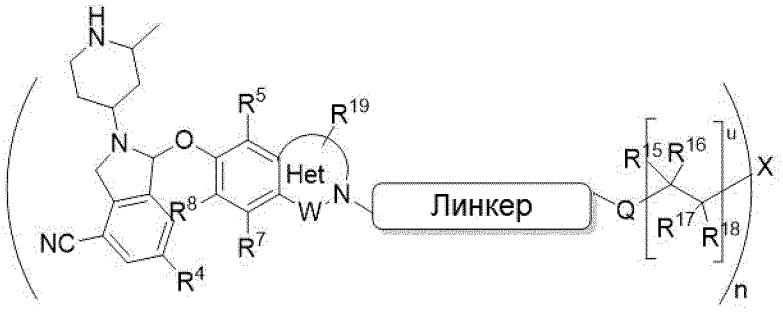


(Ig’).

[00105] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ih или Ih’:



(Ih) или

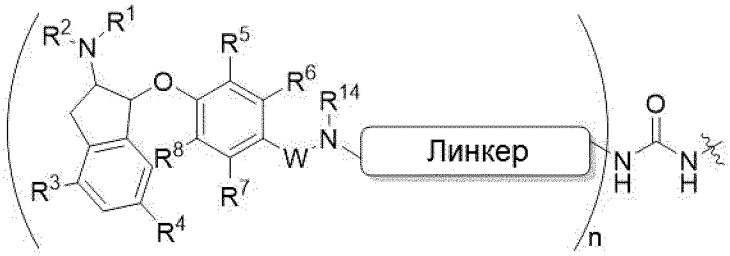


(Ih’),

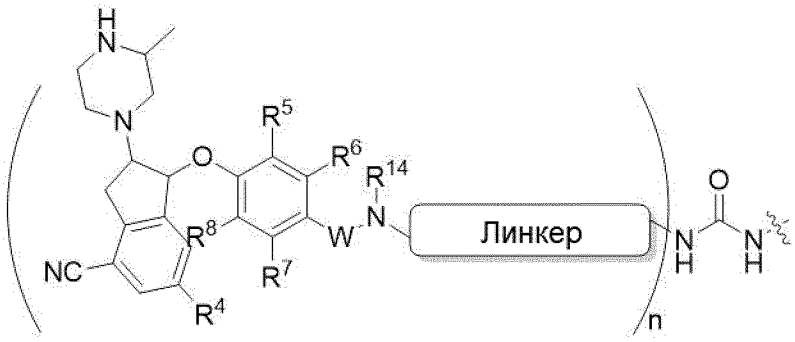
где:

Het представляет R^6 и R^{14}, которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют независимо в каждом случае 5-6-членный гетероциклил.

[00106] В одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I имеют Формулу Ii или Ii’:



(Ii) или



(Ii').

[00107] В других вариантах реализации изобретения соединения Формулы I включают в себя, но не ограничиваясь ими,

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси] этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси] этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-

[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-

[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины дигидрохлорид;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-

[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-*1H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-

фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил] амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-

метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

3-(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

3-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

3-(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-

дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-
ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-3-(4-[[([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N^1,N^6-бис([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиамид;

3-[(1-[4-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([[(1-[4-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-
ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[(1-[6-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1H-1,2,3-триазол-4-
ил)метил]-1-[4-([[(1-[6-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-
ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

(4*R*,4a*S*,8*S*,8a*R*)-N^4,N^8-бис([1-(4-[4-((1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
илокси)фенилсульфонамидо]бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамид;

(4R,4aS,8S,8aR)-N^4,N^8-бис([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
илокси)фенилсульфонамидо]гексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметил-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамид;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевину;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевину;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевину;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*R*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*R*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*S*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*S*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[9-азабицикло[3. 3. 1]нонан-9-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-

[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

4-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-([[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]этил)сульфамоил]фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-*N*,*N*-диметилпиперазин-1-карбоксамид;

4-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-([[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]этил)сульфамоил]-2-
метилфенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-*N*,*N*-диметилпиперазин-1-карбоксамид;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-
[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-[метил(пропан-2-
ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид;

1-[2-(2-[2-[(3-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,4-

диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-дифторбензол)сульфонамидо]этокси] этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,5-дифторфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-3,5-дифторбензолсульфонамид;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

1-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

3-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-[2-([1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этил]-1-[4-[([2-[2-([1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этил]карбамоил)амино]бутил]мочевину;

1-(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорид;

3-(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

3-(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины дигидрохлорид;

3-(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-2-метилпропокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-2-метилпропокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метоксибензол)сульфонамидо]этокси] этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метоксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси] этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевину;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-

1*H*-инден-1-ил]окси]-2-
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил
]мочевину;

4-([(1*S*,2*S*)-2-[(*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-2-[(*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-2-хлорфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-2-хлорбензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-[(4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-[(4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-

циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил)-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил)-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамида тетра(трифторацетат);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(18-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-N-[(*S*)-1-(14-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,*2S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4,11,14-триоксо-

3,5,10,12-тетраазатетрадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-[(2*S*,13*S*)-14-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2,13-диметил-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканоил]пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

N^{1},N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

N^{1},N^{14}-бис(2-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

N^{1},N^{18}-бис(1-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;

-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамид]пиперидин-1-ил)-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид;

N^{1},N^{18}-бис([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид;

N-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-1-[16-(4-[([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)карбамоил]пиперидин-1-ил)-5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадецил]пиперидин-4-карбоксамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-2-оксопиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)-2-оксопиперидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[2-(2-[2-(3-[(1*r*,4*r*)-4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)этокси]этокси)этил]уреидо)циклогексил]уреидо)этокси]этокси)этил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(18-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид;

N-(2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил)-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид;

N-[1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил]-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-(3-оксо-7,10-диокса-2,4-диазадодекан-12-ил)бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-(1-[4-(3-метилуреидо)бутаноил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]бензолсульфонамид;

4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-*N*-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]пиперидин-1-карбоксамид;

4-(3-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-4-

оксобутил]уреидо)-*N*-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)бутанамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил)уреидо]бутаноил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[19-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид;

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[6-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-4-оксобутил)мочевину];

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[7-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-4-оксобутил)мочевину];

N,*N*'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[6-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид];

N,*N*'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[7-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид];

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(18-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-

6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(18-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(18-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид;

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид;

N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[6-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевину); и

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[5-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевину);

(1*S*,2*S*)-1-(4-{[(3*S*)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-4-карбокси-6-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)-1-гидрокси-1λ^4-пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)карбамоил]амино}этокси)этил]-1-гидрокси-1λ^4-пирролидин-3-ил]сульфамоил}фенокси)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоновую кислоту;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}(2,3,5,6-^{2}H$_4$)бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}(2,3,5,6-^{2}H$_4$)бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}(1,1,2,2,3,3,4,4-^{2}H$_8$)бутил)мочевину;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевину;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевину;

N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-2-({[4-({[({2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)метил]карбамоил}амино)бутил]карбамоил}амино)ацетамид;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-[(1s,4s)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}циклогексил]мочевину;

1,3-бис(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)мочевину;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[19-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил]бензолсульфонамид;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-[(1r,4r)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}циклогексил]мочевину;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}(1,1,2,2,3,3,4,4-$^{2}H_{8}$)бутил)мочевину;

3-{4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4-оксобутил}-1-{4-[({4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4-оксобутил}карбамоил)амино]бутил}мочевину;

3-{4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил}-1-{4-[({4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-

ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил}карбамоил)амино]бутил}мочевину;

N-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-2-({[4-({[({2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)метил]карбамоил}амино)бутил]карбамоил}амино)ацетамид;

3-(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевину;

3-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-1-{4-[({2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)амино]бутил}мочевину; и

(3S)-N-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонил)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-[(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонил)карбамоил]пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)карбамоил]амино}этокси)этил]пирролидин-3-карбоксамид.

[00108] В других вариантах реализации изобретения W представляет собой $S(O)_2$, C(O) или $-(CH_2)_m-$. В других вариантах реализации изобретения W представляет собой $S(O)_2$. В других вариантах реализации изобретения W представляет собой C(O). В других вариантах реализации изобретения W представляет собой $-(CH_2)_2-$. В других вариантах реализации изобретения W представляет собой $-(CH_2)-$.

[00109] В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O, S, NH, $N(C_1-C_3$алкил) или -C(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой

O. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой S. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой N(C_1-C_3алкил). В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой -C(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O, S, NH или N(C_1-C_3алкил). В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O, S или NH. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O или S.

[00110] В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь, NH, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(CH_3)- или -NHC(O)NH-(CHR^{13}). В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь, NH, -C(O)NH-, -NHC(O)NH- или -NHC(O)N(CH_3)-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь, NH, -C(O)NH- или -NHC(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь, NH или -C(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь или NH. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой -NHC(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой -C(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой -NHC(O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой -NHC(O)N(CH_3)-. В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой -NHC(O)NH-(CHR^{13}).

[00111] В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил или арил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо

представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил или C_3–C_8циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил или C_2–C_6алкинил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил или C_4–C_8циклоалкенил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил или C_2–C_6алкенил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_1–C_6алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1–C_6алкилом, C_2–C_6алкенилом, C_4–C_8циклоалкенилом, C_2–C_6алкинилом, C_3–C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом.

[00112] В другом варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил или C_1–C_6галогеналкокси. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси или C_1–C_6галогеналкил. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил или C_1–C_6алкокси. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген, OH, CN или C_1–C_6алкил. R^3 представляет собой галоген, OH или CN. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген или OH. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой галоген. R^3 представляет собой OH. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой CN. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой C_1–C_6алкил. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой C_1–C_6алкокси. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой C_1–C_6галогеналкил. В одном варианте реализации

изобретения R^3 представляет собой C_1–C_6галогеналкокси. В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

[00113] В другом варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил или C_1–C_6галогеналкокси. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси или C_1–C_6галогеналкил. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил или C_1–C_6алкокси. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген, OH, CN или C_1–C_6алкил. R^3 представляет собой галоген, OH или CN. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген или OH. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой галоген. R^3 представляет собой OH. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой CN. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой C_1–C_6алкил. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой C_1–C_6алкокси. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой C_1–C_6галогеналкил. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой C_1–C_6галогеналкокси. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

[00114] В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH. CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5

гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2$. В одном варианте реализации изобретения R^{10},R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, –

SR^9, $-OR^9$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил или арил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил или гетероциклил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил или C_3–C_8циклоалкил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил или C_2–C_6алкинил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил или C_4–C_8циклоалкенил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил или C_2–C_6алкенил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$ или C_1–C_6алкил. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN или $-NO_2$. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH или CN. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген или OH. В одном варианте реализации изобретения R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H или галоген.

[00115] В одном варианте реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой в каждом случае H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил. В дополнительном варианте реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой в каждом случае

H, OH или NH_2. В дополнительном варианте реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой в каждом случае H или OH. В дополнительном варианте реализации изобретения R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19}.

[00116] В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C, –NHC(O)NH– или C_3–C_6циклоалкил. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C или –NHC(O)NH–. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} или C. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$ или CR^{11}. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N, O или $CR^{11}R^{12}$. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь, H, N или O. X представляет собой связь, H или N. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь или H. В одном варианте реализации изобретения X представляет собой связь. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой H, и n равен 1. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой N, когда n равен 3. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой O, и n равен 2. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой $CR^{11}R^{12}$, и n равен 2. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой CR^{11}, и n равен 3. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой C, и n равен 4. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой –NHC(O)NH–. В другом варианте реализации изобретения X представляет собой C_3–C_6циклоалкил.

[00117] В некоторых вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой H, C_1–C_6алкил или C_1–C_6галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой H или C_1–C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой C_1–C_6алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой C_1–C_6галогеналкил.

[00118] В других вариантах реализации изобретения R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться

с образованием 5-6-членного гетероциклила. В других вариантах реализации изобретения R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае 5-6-членного гетероциклила, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}.

[00119] В других вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила. В других вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила, гетероциклила или арила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила или гетероциклила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероциклила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае арила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероарила.

[00120] В других вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}. В других вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила, гетероциклила или арила, причем каждый гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае C_3-C_8 циклоалкила или гетероциклила, причем каждый

гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3–C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием, независимо, в каждом случае гетероциклила, причем каждый гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае арила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае гетероарила, причем каждый гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

[00121] В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения u равен 2.

[00122] В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 4.

[00123] В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения s равен 4.

[00124] В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В некоторых вариантах

реализации изобретения r равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения r равен 8.

[00125] В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения p равен 8.

[00126] Разработка и получение практически непроникающих или практически системно небиодоступных NHE-ингибирующих соединений по данному изобретению, которые можно использовать для лечения, подробно изложены в данном описании.

[00127] Другой аспект, соединения по данному изобретению с удлиненными углеводородными функциональными группами могут сворачиваться сами по себе внутримолекулярно, вызывая увеличение энтальпийного барьера для взаимодействия с желаемой биологической мишенью. Следовательно, при разработке «X» и линкерных фрагментов, их разрабатывают с устойчивостью к гидрофобному свертыванию. Например, для увеличения жесткости структуры в «X» и линкерный фрагмент могут быть внедрены конформационные ограничения, такие как жесткие моноциклические, бициклические или полициклические кольца. Также или альтернативно могут быть внедрены ненасыщенные связи, такие как алкены и алкины. Такие модификации могут гарантировать, что NHE-ингибирующее соединение будет доступно для эффективного связывания с мишенью. Кроме того, гидрофильность линкеров может быть улучшена путем добавления фрагментов доноров или акцепторов водородных связей или ионных фрагментов, таких как амины, которые протонируются в ЖКТ, или кислоты, которые депротонируются. Такие модификации будут увеличивать гидрофильность «X» и линкерных фрагментов и помогают предотвратить гидрофобное свертывание. Кроме того, такие модификации также будут давать вклад в непроницаемость полученных соединений путем увеличения tPSA.

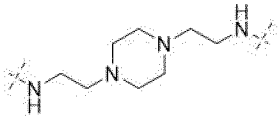
[00128] Специалист в данной области техники также может принимать во внимание разнообразие функциональных групп, которые будут обеспечивать гибкое и специфическое присоединение оставшейся части молекулы соединений Формулы I к фрагменту «X» и/или линкеру. Эти функциональные группы могут включать в себя электрофильные группы, которые могут взаимодействовать с нуклеофильными группами, и/или нуклеофильные группы, которые могут взаимодействовать с электрофильными «X» и линкерными фрагментами. NHE-ингибирующие соединения Формулы I могут также быть дериватизированными подобным образом, например, с помощью групп бороновой кислоты. NHE-ингибирующие соединения Формулы I могут также содержать олефины за счет реакций обмена двойной связью, или алкины или азиды, которые могут затем реагировать с подходящим другим «X» и линкером посредством [2+3] циклоприсоединения.

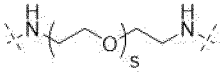
[00129] Необходимо отметить, что специалист в данной области техники может предположить количество «X» и линкерных фрагментов, которые могут быть функционализированы подходящим

электрофилом или нуклеофилом. Ниже показан ряд таких соединений, выбранных на основании нескольких конструктивных аспектов, включая растворимость, стерические эффекты и их способность придавать или находиться в соответствии с выгодной взаимосвязью структура-активность. Однако в этом отношении следует дополнительно отметить, что структуры, представленные ниже и выше, приведены только с иллюстративными целями, и следовательно их не следует рассматривать в ограничивающем смысле.

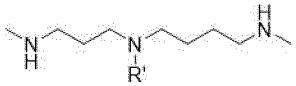
[00130] Иллюстративные электрофильные и нуклеофильные линкерные фрагменты включают в себя, но не ограничиваясь ими, линкерные фрагменты, проиллюстрированные в Примерах и ниже.

Нуклеофильные линкеры

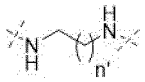




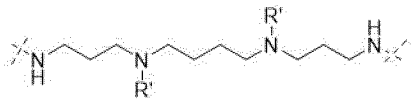
s = 2, 3, 4 и т. д.;
3,4 кДа, 5 кДа и т. д.



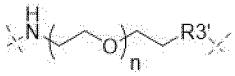
(-H, -CH3 и т. д.)



n = 2, 3, 4, 5, 6 и т. д.

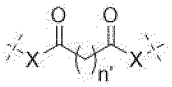


(R' = -H, -CH3 и т. д.)

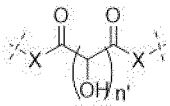


n = 2, 3, 4 и т. д.;
R3' = -CO-, -O-, -S-,
-C=CH$_2$, -C≡C- и т. д.
3,4 кДа, 5 кДа и т. д.

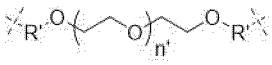
Электрофильные линкеры



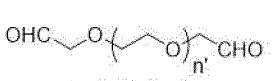
n' = 0, 1, 2, 3, 4 и т. д.
X = -O-, -NH- и т. д.



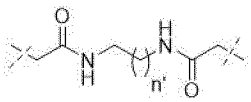
n' = 1, 2, 3, 4 и т. д.
X = -O-, -NH- S и т. д.



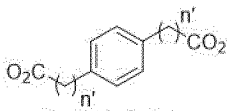
n' = 2, 3, 4 и т. д.;
3,4 кДа, 5 кДа и т. д.
R' = тозил, мезил и т. д.



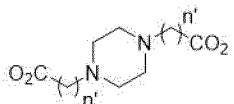
n' = 2, 3, 4 и т. д.;
3,4 кДа, 5 кДа и т. д.



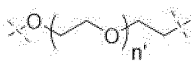
n' = 2, 3, 4, 5, 6 и т. д.



n' = 1, 2, 3 и т. д.



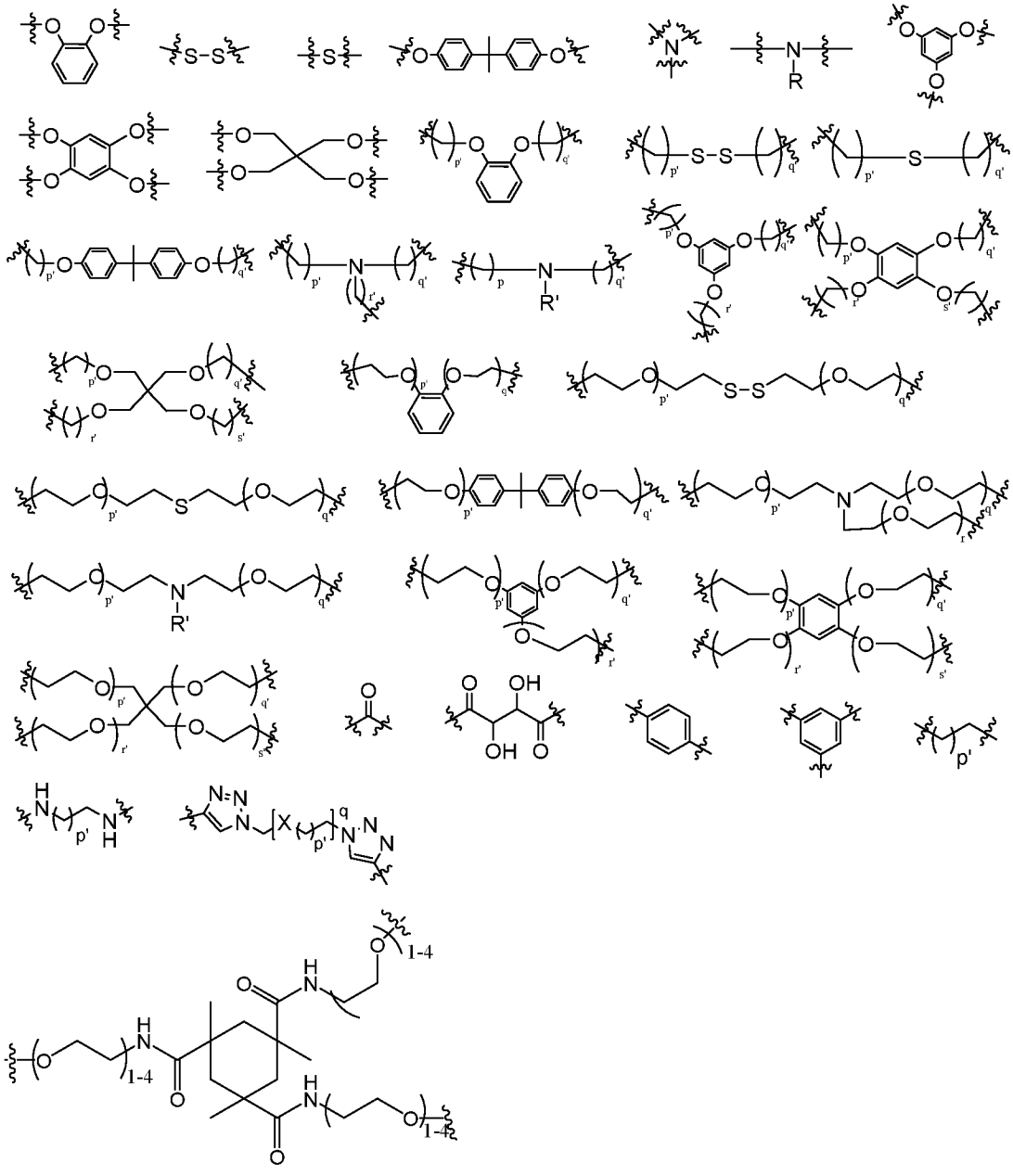
n' = 1, 2, 3 и т. д.

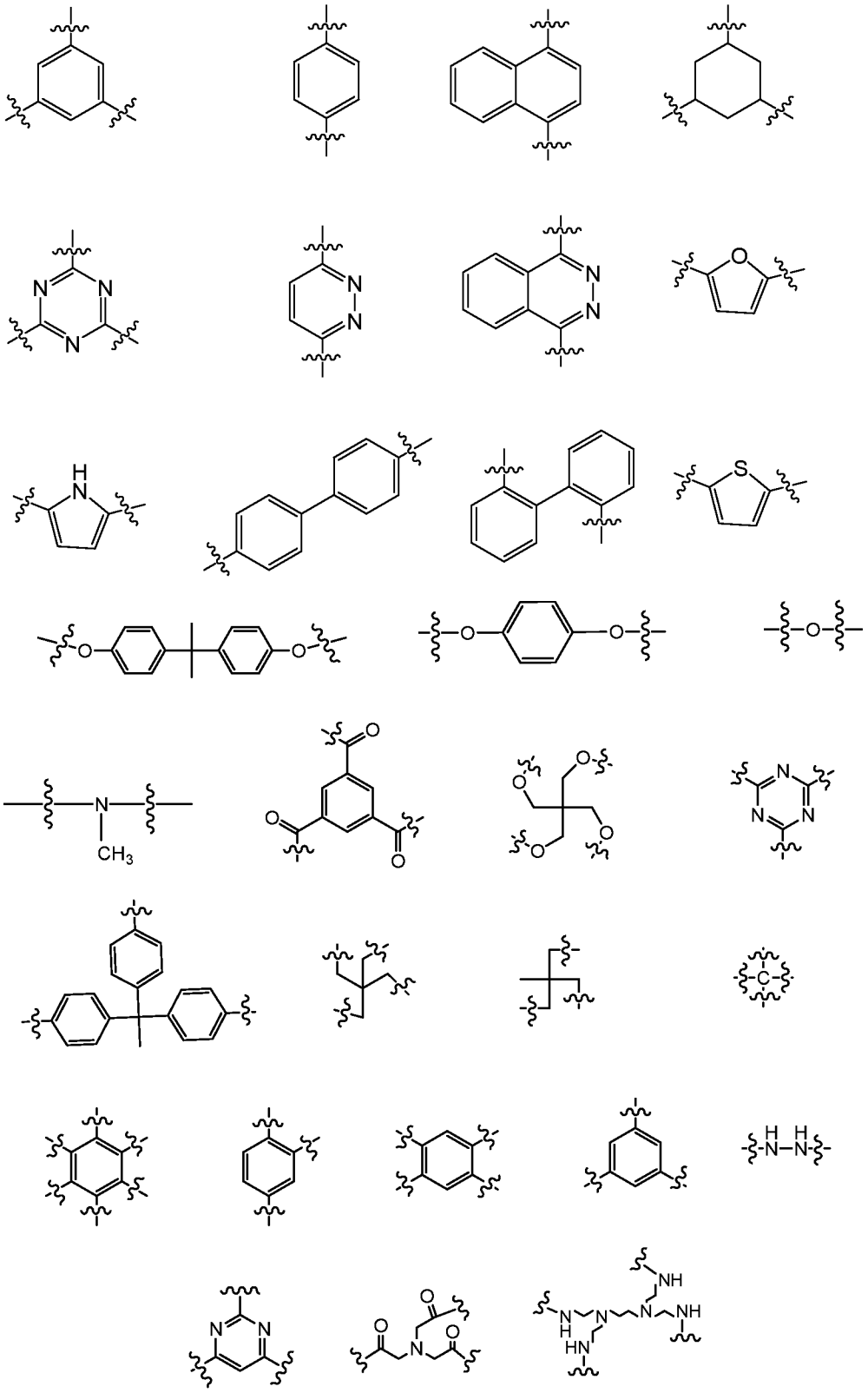


n' = 2, 3, 4 и т. д.;
3,4 кДа, 5 кДа и т. д.

[00131] Связывающий фрагмент, линкер, в каждом из описанных вариантов реализации изобретения может также представлять собой химическую связь или другой фрагмент, например, который может быть гидрофильным и/или гидрофобным. В одном варианте реализации изобретения связывающий фрагмент может представлять собой полимерный фрагмент, привитый к основной цепи полимера, например, с использованием известного в данной области техники подхода «живущей» свободнорадикальной полимеризации.

[00132] В другом варианте реализации изобретения фрагменты «X», проиллюстрированные в соединениях Формулы I, могут также включать в себя, но не ограничиваясь ими, простые эфирные фрагменты, сложноэфирные фрагменты, сульфидные фрагменты, дисульфидные фрагменты, аминные фрагменты, арильные фрагменты, алкоксильные фрагменты и т. д., такие как, например, следующие:

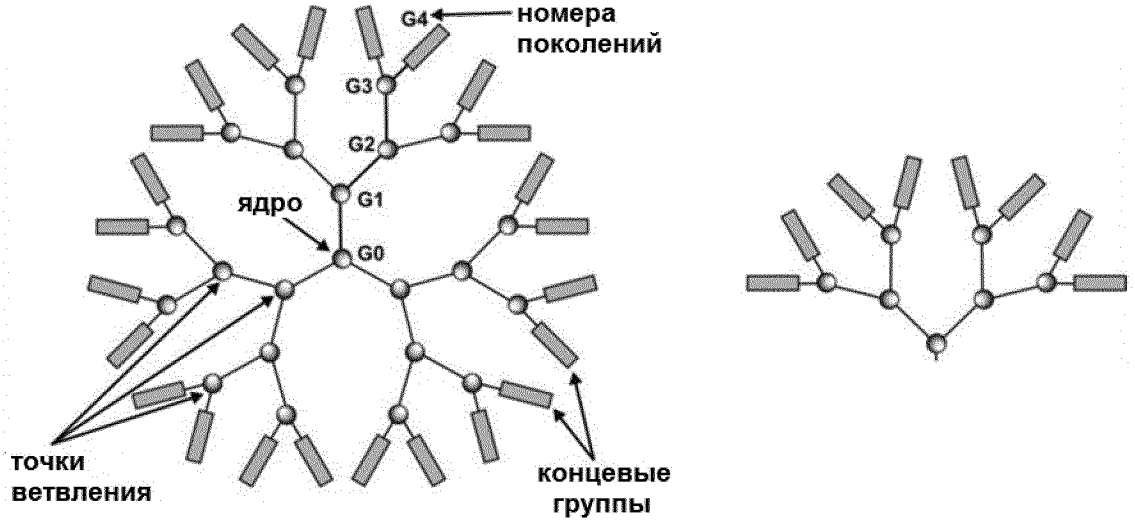




где ломаные связи (т. е. те, через которые проходит волнистая связь) являются точками присоединения к оставшейся части молекулы Формулы I, когда n > 1, причем указанные точки соединения могут быть выполнены с использованием химических способов и функциональных групп, известных в области медицинской

химии; и дополнительно при этом каждый p', q', r' и s' представляет собой независимо выбранное целое число в интервале от около 0 до около 48, от около 0 до около 36, или от около 0 до около 24, или от около 0 до около 16. В некоторых случаях каждый p, q, r и s может представлять собой независимо выбранное целое число в интервале от около 0 до 12. Дополнительно, R' может представлять фрагмент заместителя, в общем выбранный из галогенида, гидроксила, амина, тиола, простого эфира, карбонила, карбоксила, сложного эфира, амида, карбоциклического, гетероциклического фрагментов и фрагментов, содержащих их комбинации.

[00133] В другом подходе фрагмент «X» формулы I может представлять собой дендример, определенный как несколько раз разветвленная молекула (см., например, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY, 2001) и схематически представленный ниже:



[00134] При таком подходе оставшаяся часть NHE-ингибирующей молекулы присоединена через линкер к одному, нескольким или необязательно всем концам, расположенным на периферии дендримера. При другом подходе как фрагмент «X» используется строительный блок дендримера, именуемый дендрон и проиллюстрированный выше, причем оставшаяся часть NHE-ингибирующей молекулы присоединена к одному, нескольким или необязательно всем концам, расположенным на периферии дендрона. Количество поколений в данном изобретении, как правило, составляет от около 0 до около 6 и от около 0 до около 3.

(Поколениеопределено, например,в J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY.) Структуры дендримера и/или дендрона хорошо известны в данной области техники и включают в себя, например, показанные или проиллюстрированные в: (i) J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY; (ii) George R Newkome, Charles N. Moorefield and Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft Mbh; и (iii) Boas, U., Christensen, J. B., Heegaard, P. M. H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006.

[00135] При другом подходе фрагмент «X» может представлять собой полимерный фрагмент или олигомерный фрагмент. Полимер или олигомер может в каждом случае рассматриваться независимо и содержать повторяющиеся единицы, состоящие из повторяющегося фрагмента, выбранного из алкила (например, $-CH_2-$), замещенного алкила (например, –CHR–, где, например, R представляет собой гидрокси), алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, фенила, арила, гетероциклического фрагмента, амина, простого эфира, сульфида, дисульфида, гидразина, и любой из вышеприведенных замещен кислородом, серой, сульфонилом, фосфонилом, гидроксилом, алкоксилом, амином, тиолом, простым эфиром, карбонилом, карбоксилом, сложным эфиром, амидом, алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероциклическим фрагментом, а также фрагментами, содержащими их комбинации. При другом подходе фрагмент «X» содержит повторяющиеся единицы, возникающие при полимеризации этиленовых мономеров (например, таких как этиленовые мономеры, перечисленные в другом месте ниже в данном документе).

[00136] Предпочтительные полимеры для полимерных фрагментов, пригодных при разработке практически непроникающих или практически системно небиодоступных NHE-ингибирующих соединений, которые являются многовалентными, для применения при лечении с помощью различных способов лечения, описанных в данном документе, могут быть получены любым пригодным способом, таким как свободнорадикальная полимеризация, конденсационная полимеризация, ступенчатая полимеризация, полимеризация с раскрытием цикла, и/или могут быть получены из встречающихся в природе полимеров, таких как сахаридные полимеры. Кроме того, в

некоторых вариантах реализации изобретения любой из этих полимерных фрагментов может быть функционализирован.

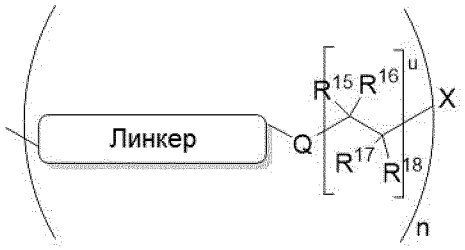
[00137] Примеры полисахаридов, пригодных для получения таких соединений, включают в себя, но не ограничиваясь ими, вещества растительного или животного происхождения, включая целлюлозные вещества, гемицеллюлозу, алкилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, сульфоэтилцеллюлозу, крахмал, ксилан, амилопектин, хондроитин, гиалуронат, гепарин, гуар, ксантан, маннан, галактоманнан, хитин и/или хитозан. Более предпочтительными, по меньшей мере в некоторых случаях, являются полимерные фрагменты, которые не распадаются, или которые не распадаются в значительной степени, в физиологических условиях ЖКТ (такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан и сульфоэтилцеллюлоза).

[00138] Когда используется свободнорадикальная полимеризация, полимерный фрагмент может быть получен из различных классов мономеров, включая, например, акриловые, метакриловые, стироловые, виниловые и диеновые, типичные примеры которых приведены далее: стирол, замещенный стирол, алкилакрилат, замещенный алкилакрилат, алкилметакрилат, замещенный алкилметакрилат, акрилонитрил, метакрилонитрил, акриламид, метакриламид, N-алкилакриламид, N-алкилметакриламид, N,N-диалкилакриламид, N,N-диалкилметакриламид, изопрен, бутадиен, этилен, винилацетат и их комбинации. Также можно использовать функционализированные варианты этих мономеров, и любой из этих мономеров может быть использован с другими мономерами в качестве сомономеров. Например, конкретные мономеры или сомономеры, которые можно использовать в этом изобретении, включают в себя метилметакрилат, этилметакрилат, пропилметакрилат (все изомеры), бутилметакрилат (все изомеры), 2-этилгексилметакрилат, изоборнилметакрилат, метакриловую кислоту, бензилметакрилат, фенилметакрилат, метакрилонитрил, α-метилстирол, метилакрилат, этилакрилат, пропилакрилат (все изомеры), бутилакрилат (все изомеры), 2-этилгексилакрилат, изоборнилакрилат, акриловую кислоту, бензилакрилат, фенилакрилат, акрилонитрил, стирол, глицидилметакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, гидроксипропилметакрилат (все изомеры), гидроксибутилметакрилат (все изомеры), N,N-диметиламиноэтилметакрилат, N,N-диэтиламиноэтилметакрилат, триэтиленгликольметакрилат, итаконовый ангидрид, итаконовую

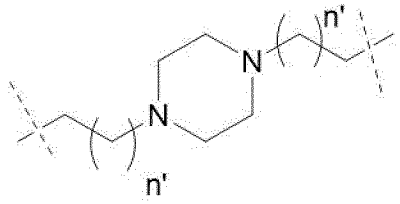
кислоту, глицидилакрилат, 2-гидроксиэтилакрилат, гидроксипропилакрилат (все изомеры), гидроксибутилакрилат (все изомеры), N,N-диметиламиноэтилакрилат, N,N-диэтиламиноэтилакрилат, триэтиленгликольакрилат, метакриламид, N-метилакриламид, N,N-диметилакриламид, N-*трет*-бутилметакриламид, N-N-бутилметакриламид, N-метилолметакриламид, N-этилолметакриламид, N-*трет*-бутилакриламид, N-N-бутилакриламид, N-метилолакриламид, N-этилолакриламид, 4-акрилоилморфолин, винилбензойную кислоту (все изомеры), диэтиламиностирол (все изомеры), а-метилвинилбензойную кислоту (все изомеры), диэтиламино-α-метилстирол (все изомеры), п-винилбензолсульфоновую кислоту, натриевую соль п-винилбензолсульфоновой кислоты, функциональные мономеры алкокси- и алкилсилана, малеиновый ангидрид, N-фенилмалеимид, N-бутилмалеимид, бутадиен, изопрен, хлоропрен, этилен, винилацетат, винилформамид, аллиламин, винилпиридины (все изомеры), фторированный акрилат, метакрилаты и их комбинации. Также могут быть использованы полимерные фрагменты с гетероатомом в главной цепи, включая полиэтиленимины и полиэфиры, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид, а также их сополимеры.

[00139] В одном конкретном варианте реализации изобретения полимер, к которому прикреплена NHE-ингибирующая молекула, или в иных случаях ее часть, представляет собой многоатомный спирт (например, полимер, имеющий повторяющуюся единицу, например, гидроксил-замещенный алкил, такой как -CH(OH)-). Многоатомные спирты, такие как моно- и дисахариды, с восстанавливающими или восстанавливаемыми концевыми группами на них или без, могут быть хорошими кандидатами, например, для введения дополнительных функциональных групп, которые могут придавать соединению значительную непроницаемость.

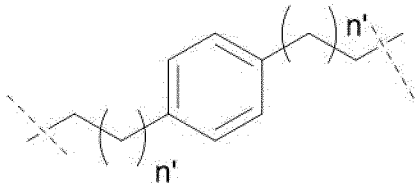
[00140] В одном конкретном варианте реализации изобретения NHE-ингибирующая молекула присоединена к одному или обеим концам полимерной цепи. Конкретнее, в другом альтернативном подходе к поливалентному варианту реализации данного изобретения, макромолекула (например, полимер или олигомер)имеет следующие общие иллюстративные структуры:



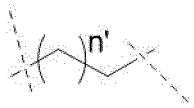
которые могут быть проиллюстрированы, разработаны и/или сконструированы, как описано для фрагментов:



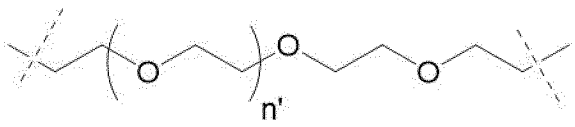
n' = 1, 2, 3-10 или более



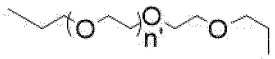
n' = 0, 1, 2, 3-10 или более



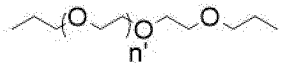
n' = 1, 2, 3-10 или более



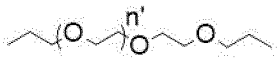
n' = 0, 1, 2, 3-10 или более



n' = 0, 1, 2, 3-10,
или



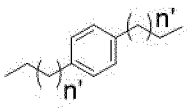
n' = 0, 1, 2, 3-10



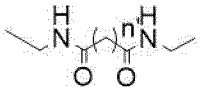
n' = 0, 1, 2, 3-10



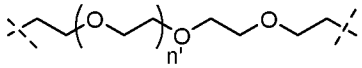
n' = 0, 1, 2, 3-10 или более



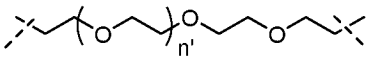
n' = 0, 1, 2, 3-10 или более



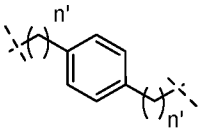
n' = 0, 1, 2, 3-10,



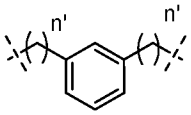
n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



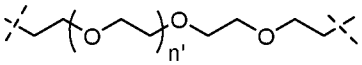
n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



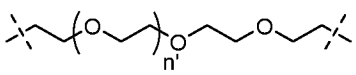
n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



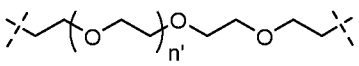
n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



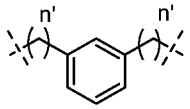
n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



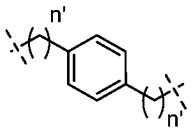
n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



n' = 0, 1, 2, 3, 4-10



n' = 0, 1, 2, 3, 4-10

[00141] Понятно, что любой вариант реализации соединений по данному изобретению, как изложено выше, и любой конкретный заместитель, приведенный в данном документе в таких соединениях, как изложено выше, может быть независимо объединен с другими вариантами реализации и/или заместителями таких соединений с образованием вариантов реализации изобретения, конкретно не изложенных выше. Дополнительно, в случае, когда список заместителей перечислен для любого конкретного заместителя в конкретном варианте реализации и/или пункте формулы изобретения, понятно, что каждый отдельный заместитель может быть удален из конкретного варианта реализации и/или формулы изобретения, и что оставшийся перечень заместителей будет считаться входящим в рамки изобретения. Кроме того, понятно, что в данном описании, комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В. Проницаемость

[00142] В этом отношении следует отметить, что в различных вариантах реализации изобретения способность соединений быть практически системно небиодоступными основана на заряде, размере и/или других физико-химических параметрах соединения (например, площадь полярной поверхности, количество доноров и/или акцепторов водородных связей, количество свободно вращающихся связей и т. д.). Конкретнее, следует отметить, что характер всасывания соединения может быть установлен путем применения принципов фармакодинамики, например, путем применения правила Липински, также известного как «правило пяти». Хотя это не правило, а скорее ряд указаний, Липински показывает, что низкомолекулярные лекарственные средства с (i) молекулярной массой, (ii) количеством доноров водородных связей, (iii) количеством акцепторов водородных связей, и/или (iv) коэффициентом распределения вода/октанол (Log P по Моригучи), выше некоторого порогового значения, обычно не демонстрируют значительной системной концентрации (т. е. обычно не абсорбируются в значительной степени). (См., например, Lipinski et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 2001 3-26, включенный в данный документ посредством ссылки.) Следовательно, практически системно небиодоступные соединения (например, практически системно небиодоступные NHE-ингибирующие соединения) могут быть разработаны так, что имеют молекулярные структуры, превосходящие одно или более пороговых значений Липински. (См. также Lipinski et al., *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, Adv. Drug Delivery Reviews, 46: 3-26 (2001); и Lipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, J. Pharm. & Toxicol. Methods, 44: 235-249 (2000), включенные в данный документ посредством ссылки.) В некоторых вариантах реализации изобретения практически непроникающее или практически системно небиодоступное NHE-ингибирующее соединение по данномуописанию может быть сконструировано так, что имеет одну или более из следующих характеристик: (i) MW выше около 500 Да, около 1000 Да, около 2500 Да, около 5000 Да, около 10000 Да или более (в несолевой форме соединения); (ii) общее количество NH, и/или OH, и/или других потенциальных доноров водородных связей больше около 5, около 10, около 15 или более; (iii) общее количество атомов O, и/или атомов N, и/или других потенциальных акцепторов

водородных связей больше около 5, около 10, около 15 или более; и/или (iv) коэффициент распределения по Моригучи выше около 10^5 (т. е. Log P выше около 5, около 6, около 7 и т. д.), или в альтернативном варианте меньше около 10 (т. е. Log P менее 1 или даже 0).

[00143] В дополнение к параметрам, указанным выше, площадь полярной поверхности молекулы (т. е. «PSA»), которая может характеризоваться как поверхность, принадлежащая полярным атомам, представляет собой дескриптор, который также, как было показано, хорошо коррелирует с пассивным транспортом через мембраны и следовательно позволяет предсказать транспортные свойства лекарственных средств. Он был успешно применен для предсказания всасывания в кишечнике и проникания в монослой клеток Caco2. (Подробности исследования проникания в монослой клеток Caco2 см., например, в описании модели Caco2, представленном в примере 31 патента США № 6737423, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей, и тексте примера 31, в частности, который может быть применен, например, для оценки или исследования соединений по данному описанию). PSA выражают в $Å^2$ (квадратные ангстремы) и рассчитывают из трехмерного представления молекулы. На данный момент доступен быстрый метод расчета (см., например, Ertl et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 3714-3717, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей) с использованием персонального компьютера и коммерчески доступных пакетов химических графических программных средств, таких как ChemDraw. Для этого метода быстрого расчета был придуман термин «топологическая PSA» (tPSA). tPSA хорошо коррелирует с данными об абсорбции распространенных лекарственных средств у людей (см., например, Таблицу 1, ниже).

Таблица 1

Название	FA, %[a]	TPSA[b]
метопролол	102	50,7
нордиазепам	99	41,5
диазепам	97	32,7
окспренолол	97	50,7

феназон	97	26,9
оксазепам	97	61,7
алпренолол	96	41,9
практолол	95	70,6
пиндолол	92	57,3
ципрофлоксацин	69	74,6
метолазон	64	92,5
транексамовая кислота	55	63,3
атенолол	54	84,6
сульпирид	36	101,7
маннит	26	121,4
фоскарнет	17	94,8
сульфасалазин	12	141,3
олсалазин	2,3	139,8
лактулоза	0,6	197,4
рафиноза	0,3	268,7

(из Ertl et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43: 3714-3717). Следовательно, в некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию могут быть построены так, что демонстрируют величину tPSA выше около 100 Å^2, около 120 Å^2, около 130 Å^2 или около 140 Å^2, и в некоторых случаях около 150 Å^2, около 200 Å^2, около 250 Å^2, около 270 Å^2, около 300 Å^2, около 400 Å^2 или даже около 500 Å^2, так что соединения являются практически непроникающими или практически системно небиодоступными (как определено в другом месте в данном документе).

[00144] Поскольку есть исключения из «правила» Липински или модели tPSA, проникающие свойства соединений по данному описанию можно исследовать экспериментально. Коэффициент проницаемости может быть определен с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, включая, например, исследование проницаемости клеток Caco-2 и/или использование искусственных

мембран в качестве модели эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. (Как ранее указано выше, см. например, в патенте США № 6737423, Пример 31 описание модели Caco-2, которая включена в данный документ посредством ссылки). В качестве модели слизистой желудочно-кишечного тракта можно использовать синтетическую мембрану, импрегнированную, например, лецитином и/или додеканом для имитации общих характеристик проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта. Мембрану можно использовать для отделения отдела, содержащего соединение по данному описанию, от отдела, в котором будут наблюдать скорость проникновения. Также можно выполнять параллельные исследования проницаемости искусственных мембран (PAMPA). Такие *in vitro*измерения могут с достаточным основанием указывать на фактическую проницаемость *in vivo*. (См., например, Wohnsland et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44: 923-930; Schmidt et al., Millipore Corp. Application Note, 2002, № AN1725EN00 и№° AN1728EN00, включенные в данный документ посредством ссылки.)

[00145] Следовательно, в некоторых вариантах реализации изобретения соединения, используемые в способах по данному описанию, могут иметь коэффициент проницаемости, P_{app}, менее около 100×10^{-6} см/с, или менее около 10×10^{-6} см/с, или менее около 1×10^{-6} см/с, или менее около $0{,}1\times10^{-6}$ см/с, при измерении с помощью способов, известных в данной области техники (таких как, например, эксперимент по изучению проницаемости, описанный в Wohnsland et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44. 923-930, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки).

[00146] Как указано ранее, в соответствии с данным описанием NHE-ингибирующее соединение модифицировано, как описано выше для замедления общей абсорбции через слой эпителиальных клеток пищеварительного тракта, превращая полученное соединение в практически системно небиодоступное. В различных вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию являются практически непроникающими или практически системно небиодоступными. Конкретнее, NHE-ингибирующим может быть димерный, мультимерный или полимерный фрагмент, так что полученное соединение является практически непроникающим или практически системно небиодоступным. Димер, мультимер или полимер может иметь молекулярную массу выше около 500 Дальтон (Да), около 1000 Да, около 2500 Да, около 5000 Да, около 10000 Да или более, и в частности может иметь молекулярную массу в

интервале от около 1000 Дальтон (Да) до около 500000 Да, или в интервале от около 5000 до около 200000 Да, и может иметь молекулярную массу, которая является достаточно большой для того, чтобы по существу устранять любую общую абсорбцию соединения через слой эпителиальных клеток пищеварительного тракта.

С. Постоянный ингибирующий эффект

[00147] В других вариантах реализации изобретения практически непроникающие или практически системно небиодоступные NHE-ингибирующие соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, могут дополнительно демонстрировать постоянный ингибирующий эффект. Этот эффект проявляется, когда ингибирующее действие соединения при определенной концентрации в равновесии с эпителиальными клетками (например, при или выше его ингибирующей концентрации, IC) не возвращается к исходному уровню (т. е. транспорт натрия без ингибитора) после того, как соединение убирают путем простого промывания содержания полости.

[00148] Этот эффект можно интерпретировать как результат жесткого связывания NHE-ингибирующих соединений с белком NHE, находящимся на апикальной стороне эпителиальных клеток пищеварительного тракта. Связывание можно рассматривать как квазиобратимое в том смысле, что после того как соединение привели в контакт с эпителиальными клетками пищеварительного тракта и затем смыли с указанных эпителиальных клеток, поток натрия тем не менее значительно ниже, чем для контрольного образца без соединения. Этот постоянный ингибирующий эффект имеет явное преимущество, заключающееся в поддержании активности лекарственного средства в ЖКТ, даже если время пребывания активного компонента в верхнем отделе ЖКТ короткое, и когда энтеробилиарнаярециркуляция не является эффективной для восполнения концентрации соединения возле места его действия.

[00149] Такой постоянный ингибирующий эффект имеет очевидное преимущество касательно соблюдения больным схемы лечения, а также при ограничении воздействия лекарственного средства в ЖКТ.

[00150] Постоянный эффект можно определить с использованием способов *in vitro*; в одном случае клеточные линии, экспрессирующие транспортеры NHE, разделяют в разные флаконы и обрабатывают NHE-ингибирующими соединениями и раствором натрия

для измерения скорости поглощения натрия. Клетки в одной группе флаконов промывают в течение различных периодов времени для удаления ингибитора, и измерение поглощения натрия повторяют после промывания. Соединения, которые поддерживают свой ингибирующих эффект после нескольких/длительных стадий промывания (по сравнению с ингибирующим эффектом, измеренным во флаконах, в которых промывание не производили), являются постоянными ингибиторами. Постоянный эффект можно охарактеризовать *ex vivo* с использованием метода «вывернутого кишечного мешка», в котором за транспортом Na наблюдают с использованием иссеченного сегмента ЖКТ, залитого раствором, содержащим ингибитор, и сразу после замены обрабатывающего раствора буферным раствором, не содержащим ингибитор. Постоянный эффект можно также характеризовать *in* vivo путем измерения времени, необходимого для возвращения натриевого баланса к нормальному, когда обработка ингибитором прекращена. Ограничение способа заключается в том, что апикальные клетки (и следовательно апикальные транспортеры NHE) исчезают после 3–4 дней, что является обычным временем замены эпителиальных клеток пищеварительного тракта. Постоянный эффект может быть получен путем увеличения времени пребывания активного соединения на апикальной поверхности эпителиальных клеток пищеварительного тракта; этого можно достигнуть путем разработки ингибиторов антипорта NHE с несколькими NHE-ингибирующими молекулами или олигомерами (причем «несколько» при использовании в данном документе, как правило, означает по меньшей мере около 2, около 4, около 6 или более). Примеры таких структур в контексте аналогов антибиотика ванкомицина даны в Griffin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 6517-6531. В альтернативном варианте соединения содержат группы, которые дают вклад в увеличение афинности по отношению к эпителиальным клеткам пищеварительного тракта, чтобы увеличить время контакта с поверхностью эпителиальных клеток пищеварительного тракта. Такие группы упоминаются как «мукоадгезивные». Конкретнее, «X» и линкерные фрагменты могут быть замещены такими мукоадгезивными группами, как, например, полиакрилаты, частично деацетилированный хитозан или полиалкиленгликоль. (См. также Patil, S. B. et al., *Curr. Drug. Deliv.*, 2008, Oct. 5(4), pp. 312-8.)

Соединения по изобретению, включающие в себя цианогруппу в положении 4 индановой кольцевой системы формулы I, неожиданно

продемонстрировали превосходное постоянное ингибирование NHE3 в анализе на основе клеток, описанном в примере 181 в данном документе, по сравнению с соединениями, включающими в себя другие группы в указанных положениях 4 и 6. Например, соединения, содержащие 4-циано- и 6-хлоро- группы, продемонстрировали превосходное постоянное ингибирование по сравнению с аналогичными соединениями, имеющими 4,6-дихлор-замещенную индановую кольцевую систему. См. нижеследующую таблицу. Следующие пары соединений отличаются только заместителем в положении 4 (или хлор (X-Cl), или циано (X-CN)):

(A-Cl) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(A-CN) 3-(2-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

(B-Cl) N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-2-({[4-({[({2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)метил]карбамоил}амино)бутил]карбамоил}амино)ацетамид; и

(B-CN) N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-2-({[4-({[({2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)метил]карбамоил}амино)бутил]карбамоил}амино)ацетамид;

(C-Cl) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(C-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

(C-Cl) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(C-CN) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

(D-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(D-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-фторбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

(E-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(E-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

(F-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-метилбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-метилбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(F-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-метилбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}-3-метилбензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

(G-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина; и

(G-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевина.

Соединение	pIC50 (постоянное)	Стандартное отклонение	n	Процент ингибирования
A-Cl	8,6	0,2	3	101
A-CN	9,2	0,1	2	101
B-Cl	9,2	0	2	102
B-CN	9,9	0,1	6	110
C-Cl	8,4	0,1	2	90
C-CN	9,3	0,3	3	106
D-Cl	8,4	0,1	2	-
D-CN	9,3	0,1	2	74
E-Cl	8,3	0,3	5	99
E-CN	8,9	0,8	4	36
F-Cl	7,7	0,2	5	104
F-CN	8,6	0,1	2	88
G-Cl	8,2	0,1	2	82
G-CN	9,0	0,2	2	-

Следовательно, в варианте реализации изобретения предложено соединение, имеющее структуру в соответствии с любой из формул (I') и (Ia')-(Ii').

D. Устойчивость к ферментам ЖКТ

[00151] Поскольку соединения, используемые в способах по данной заявке, практически системно небиодоступны и/или демонстрируют постоянный ингибирующий эффект, также желательно, чтобы в течение их увеличенного времени пребывания в пищеварительном тракте эти соединения выдерживали гидролитические условия, преобладающие в верхнем отделе ЖКТ. В таких вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию устойчивы к ферментативному метаболизму. Например, вводимые соединения устойчивы к действию ферментов P450, глюкурозилтрансфераз, сульфотрансфераз, глутатион-S-трансфераз и тому подобных, в слизистой кишечника, а также ферментов желудочного сока (например, липаза желудочного сока и пепсин), поджелудочной железы (например, трипсин, триглицеридная липаза поджелудочной железы, фосфолипаза A2, эндонуклеазы, нуклеотидазы и альфа-амилазы) и кисточковой каймы (например, щелочная

фосфатаза, гликозидазы и протеазы), общеизвестных в данной области техники.

[00152] Соединения, которые используются в способах по данному описанию, также устойчивы к метаболизму под действием бактериальной микрофлоры пищеварительного тракта: т. е. соединения не являются субстратами для ферментов, вырабатываемыми бактериальной микрофлорой. Дополнительно, соединения, вводимые в соответствии со способами по данному описанию, могут быть практически неактивны по отношению к микрофлоре желудочно-кишечного тракта и не препятствуют росту или выживаемости бактерий. Как результат, в различных вариантах реализации изобретения в данном документе минимальная ингибирующая концентрация (или «MIC») по отношению к микрофлоре ЖКТ целесообразно выше около 15 мкг/мл, около 30 мкг/мл, около 60 мкг/мл, около 120 мкг/мл или даже около 240 мкг/мл, при этом MIC в различных вариантах реализации изобретения составляет, например, от около 16 до около 32 мкг/мл, или от около 64 до около 128 мкг/мл, или выше около 256 мкг/мл.

[00153] Как известно специалисту в области медицинской химии, метаболическую стабильность можно получить несколькими способами. Функциональные группы, подверженные P450-опосредованному окислению, могут быть защищены, например, путем блокирования места метаболизма галогеном или другой функциональной группой. Как альтернативный вариант, в конъюгированную систему можно вводить электроноакцепторные группы, чтобы обеспечить общую защиту от окисления путем уменьшения электрофильности соединения. Протеолитическую стабильность можно получить, если обойтись без вторичных амидных связей, или путем включения изменений в стереохимию или других модификаций, которые препятствуют тому, чтобы лекарственное средство иным образом распознавалось как субстрат метаболизирующим ферментом.

E. Выведение натрия и/или жидкости

[00154] Также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения, одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающие жидкость полимеры) пациенту, нуждающемуся в этом, могут действовать так, что будут увеличивать суточное

выведение натрия с калом у пациента на по меньшей мере около 20, около 30 ммоль, около 40 ммоль, около 50 ммоль, около 60 ммоль, около 70 ммоль, около 80 ммоль, около 90 ммоль, около 100 ммоль, около 125 ммоль, около 150 ммоль или более, причем увеличение, например, находится в интервале от около 20 до около 150 ммоль/сутки, или от около 25 до около 100 ммоль/сутки, или от около 30 до около 60 ммоль/сутки.

[00155] Дополнительно или альтернативно, также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения, одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающие жидкость полимеры) пациенту, нуждающемуся в этом, могут действовать так, что будут увеличивать суточное выведение жидкости у пациента на по меньшей мере около 100 мл, около 200 мл, около 300 мл, около 400 мл, около 500 мл, около 600 мл, около 700 мл, около 800 мл, около 900 мл, около 1000 мл или более, причем увеличение, например, находится в интервале от около 100 до около 1000 мл/сутки, или от около 150 до около 750 мл/сутки, или от около 200 до около 500 мл/сутки (предполагая изотоническую жидкость).

F. C_{max} и IC_{50}

[00156] Также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающий жидкость полимер) пациенту, нуждающемуся в этом, в дозе, приводящей к по меньшей мере 10%-ому увеличению содержания воды в кале, имеют C_{max}, которая меньше IC_{50} для NHE-3, конкретнее меньше в около 10X (10 раз), чем IC_{50}, и еще конкретнее меньше в около 100X (100 раз), чем IC_{50}.

[00157] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающий воду полимер) пациенту, нуждающемуся в этом, могут иметь C_{max} менее около 10

нг/мл, около 7,5 нг/мл, около 5 нг/мл, около 2,5 нг/мл, около 1 нг/мл или около 0,5 нг/мл, причем C_{max}, например, находится в интервале от около 1 нг/мл до около 10 нг/мл или от около 2,5 нг/мл до около 7,5 нг/мл.

[00158] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами (включая, например, поглощающий воду полимер) пациенту, нуждающемуся в этом, могут иметь IC_{50} менее около 10 мкМ, около 7,5 мкМ, около 5 мкМ, около 2,5 мкМ, около 1 мкМ или около 0,5 мкМ, причем IC_{50} находится в интервале, например, от около 1 мкМ до около 10 мкМ или от около 2,5 мкМ до около 7,5 мкМ.

[00159] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, при введении пациенту, нуждающемуся в этом, могут иметь соотношение IC_{50}: C_{max}, причем IC_{50} и C_{max} выражены в одних и тех же единицах, составляющее по меньшей мере около 10, около 50, около 100, около 250, около 500, около 750 или около 1000.

[00160] Дополнительно или в альтернативном варианте также следует отметить, что в различных вариантах реализации данного изобретения, в которых одно или более NHE-ингибирующих соединений, описанных в данном документе, перорально вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в терапевтическом интервале концентраций, максимальная концентрация соединения, обнаруженная в плазме, определенная как C_{max}, ниже, чем NHE-ингибирующая концентрация IC_{50} указанного соединения. Как указано ранее, при использовании в данном документе, IC_{50} определяют как количественный показатель, указывающий на концентрацию соединения, необходимую для ингибирования 50% NHE-опосредованной активности антипорта Na/H в клеточном анализе.

III. Фармацевтические композиции и способы лечения

А. Композиции и способы

1. Расстройства, связанные с удержанием жидкости и/или избытком соли

[00161] Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii или их комбинации.

[00162] Другой аспект изобретения относится к способу лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или избытком соли. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ лечения расстройства, связанного удержанием жидкости или избытком соли, включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii или их комбинации.

[00163] В одном варианте реализации изобретения предложен способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из сердечной недостаточности (такой как застойная сердечная недостаточность), хронической болезни почек, терминальной стадии почечной недостаточности, болезни печени и задержки жидкости, вызванной агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше. В другом варианте реализации изобретения расстройство представляет собой, но не ограничиваясь ими, расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника,

заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспаление (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, неалколгольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутического спектра, печеночную энцефалопатию, хронический алкоголизм и тому подобное.

[00164] В другом варианте реализации изобретения предложен способ лечения гипертензии, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше.

[00165] В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения млекопитающему для увеличения суточного выведения натрия и/или жидкости с калом у млекопитающего. В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения млекопитающему для увеличения суточного выделения натрия с калом у млекопитающего на по меньшей мере около 30 ммоль и/или жидкости на по меньшей мере около 200 мл. В дополнительных вариантах реализации изобретения выведение натрия и/или жидкости с калом у млекопитающего увеличивается без введения другого типа катиона в стехиометрическом или

практически стехиометрическом соотношении посредством ионообменного процесса. В дополнительных вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает в себя введение млекопитающему полимера, поглощающего жидкость, для поглощения каловой жидкости, возникающей вследствие использования соединения, которое в значительной степени активно в желудочно-кишечном тракте для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и ионов водорода.

[00166] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения гипертензии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения гипертензии, связанной с потреблением пищевой соли. В дополнительных вариантах реализации изобретения введение соединения или композиции дает возможность млекопитающему иметь более привлекательный рацион. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения гиперволемии. В дополнительных вариантах реализации изобретения гиперволемия связана с застойной сердечной недостаточностью. В дополнительных вариантах реализации изобретения гиперволемия связана с терминальной стадией почечной недостаточности. В дополнительных вариантах реализации изобретения гиперволемия связана с терапией агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения избытка натрия. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для уменьшения набора массы между сеансами диализа у пациентов с ТСПН. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения отека. В дополнительных вариантах реализации изобретения отек вызван химиотерапией, предменструальной гиперволемией или преэклампсией.

[00167] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения язвы желудка. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения инфекционной диареи. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения рака (колоректального). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения синдром протекания кишечника. В

дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения полиорганной недостаточности. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения микроскопического колита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения некротизирующего энтероколита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения атопии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения пищевой аллергии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения респираторных инфекций. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения острого воспаления (например, сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения хронического воспаления (например, артрита). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения нарушений обмена веществ, вызванных ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения заболевания почек. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения заболевания почек, связанного с диабетом. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения цирроза. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения стеатогепатита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения неалколгольной жировой болезни печени. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения жировой дистрофии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения первичного склерозирующего холангита. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения первичного билиарного холангита. В

дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения портальной гипертензии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения аутоиммунного заболевания (например, диабета 1 типа, анкилозирующего спондилоартрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматоидного артрита, ревматической полимиалгии, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, уртикарии (крапивницы) или синдрома Рейно). В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения шизофрении. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения заболеваний аутического спектра. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения печеночной энцефалопатии. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения хронического алкоголизма.

[00168] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят перорально с помощью ректального суппозитория или клизмы.

[00169] В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения или композиции в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами. В дополнительных вариантах реализации изобретения один или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов выбраны из группы, состоящей из диуретика, сердечного гликозида, ингибитора ACE, антагониста рецептора ангиотензина-2, антагониста альдостерона, ингибитора альдостеронсинтазы, ингибитора ренина, блокатора кальциевых каналов, бета-блокатора, альфа-блокатора, центрального альфа-агониста, сосудорасширяющего средства, противосвертывающего средства, антиагрегантного агента, гиполипидемического агента и агониста рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма. В дополнительных вариантах реализации изобретения диуретик выбран из группы, состоящей из мощного «потолочного» петлевого диуретика, диуретика производного бензотиадиазида, калийсберегающего диуретика и осмотического диуретика. В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или

более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как часть одного фармацевтического препарата. В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как отдельные фармацевтические препараты. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят последовательно. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят одновременно.

[00170] В другом варианте реализации изобретения предложен способ лечения расстройства желудочно-кишечного тракта, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше.

[00171] В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой расстройство моторики желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой синдром раздраженного кишечника. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой хронический запор. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой хронический идиопатический запор. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой вызванный опиоидами запор. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта выбрано из группы, состоящей из хронической псевдонепроходимости кишечника и толстокишечной псевдонепроходимости. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой заболевание Крона. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет

собой язвенный колит. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой заболевание, именуемое как воспалительное заболевание кишечника. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта связано с хронической болезнью почек (стадия 4 или 5). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, вызванный кальциевыми добавками. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, связан с использованием терапевтического агента. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, связан с нервным заболеванием. В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, представляет собой запор, возникающий после хирургического вмешательства (послеоперационная кишечная непроходимость). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, является идиопатическим (функциональный запор или гипомоторный запор). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, связан с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством (например, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, гипотиреозом, гипертиреозом, гипокальциемией, рассеянным склерозом, заболеванием Паркинсона, поражениями спинного мозга, нейрофиброматозом, вегетативной невропатией, болезнью Шагаса, болезнью Гиршспрунга или муковисцидозом и тому подобным). В дополнительных вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта представляет собой запор, и запор, подлежащий лечению, вызван использованием лекарственных средств, выбранных из анальгетиков (например, опиоидов), гипотензивных средств, противосудорожных средств, антидепрессантов, спазмолитических средств и антипсихотических средств.

[00172] В других вариантах реализации изобретения расстройство желудочно-кишечного тракта связано с язвой желудка, инфекционной диареей, раком (колоректальным), синдромом

протекания кишечника, поражениями желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганной недостаточностью, микроскопическим колитом, некротизирующим энтероколитом, аллергией – атопической, пищевой аллергией, инфекциями (респираторными), острым воспалением (например, сепсисом, синдромом системной воспалительной реакции), хроническим воспалением (артритом), нарушениями обмена веществ, вызванными ожирением (например, неалкогольным стеатогепатитом, диабетом I типа, диабетом II типа, сердечно-сосудистым заболеванием), заболеванием почек, заболеванием почек, связанным с диабетом, циррозом, неалкогольным стеатогепатитом, неалколгольной жировой болезнью печени, жировой дистрофией, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, портальной гипертензией, аутоиммунным заболеванием (например, диабетом 1 типа, анкилозирующим спондилоартритом, волчанкой, очаговой алопецией, ревматоидным артритом, ревматической полимиалгией, фибромиалгией, синдромом хронической усталости, синдромом Шегрена, витилиго, тиреоидитом, васкулитом, уртикарией (крапивницей) или синдромом Рейно), шизофренией, заболеванием аутического спектра, печеночной энцефалопатией, чрезмерным развитием микрофлоры тонкого кишечника или хроническим алкоголизмом.

[00173] В другом варианте реализации изобретения предложен способ лечения синдрома раздраженного кишечника, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как представлено выше.

[00174] В дополнительных вариантах реализации вышеизложенных вариантов соединение или композицию вводят для лечения или ослабления боли, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения или ослабления гиперчувствительности внутренних органов, связанной с расстройством желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для лечения или ослабления воспаления желудочно-кишечного тракта. В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят для уменьшения времени транзита пищи по желудочно-кишечному тракту.

Соединения по данному изобретению ингибируют члена 6 подсемейства С катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPC6). Следовательно, соединения по данному изобретению пригодны для лечения заболеваний, расстройств и патологических состояний, опосредованных присущей TRPC6 активностью, например, гипертрофии сердца при заболеваниях почек, в частности заболеваний, связанных с клубочками.

[00175] В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение или композицию вводят или перорально или с помощью ректального суппозитория.

[00176] В дополнительных вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества соединения или композиции в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными соединениями или агентами. В дополнительных вариантах реализации изобретения один или более дополнительных фармацевтически активных агентов или соединений являются анальгетическим пептидом или агентом. В дополнительных вариантах реализации изобретения один или более дополнительных фармацевтически активных агентов или соединений выбраны из группы, состоящей из слабительного средства, выбранного из увеличивающего объем каловых масс агента (например, оболочка семян подорожника (метамуцил)), метилцеллюлозы (цитруцел), поликарбофила, пищевой клетчатки, яблок, размягчителя стула/поверхностно-активного вещества (например, докузат, Colace, Diocto), гидратирующего или осмотического агента (например, двухосновного фосфата натрия, цитрата магния, гидроксида магния (взвесь магнезии), сульфата магния (который представляет собой соль Эпсома), одноосновного фосфата натрия, гидрофосфата натрия) и гиперосмотического агента (например, глицериновыхсуппозиториев, сорбита, лактулозы и полиэтиленгликоля (ПЭГ)). В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как часть одного фармацевтического препарата. В дополнительных вариантах реализации изобретения фармацевтически эффективное количество соединения или композиции и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений или агентов вводят как отдельные фармацевтические препараты. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты

вводят последовательно. В дополнительных вариантах реализации изобретения отдельные фармацевтические препараты вводят одновременно.

[00177] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение Формулы Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, можно использовать для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, можно использовать для лечения расстройств, связанных с задержкой жидкости или избытком соли.

[00178] Фармацевтическая композиция или препарат, который можно использовать в соответствии с данным описанием для лечения различных расстройств, связанных с удержанием жидкости и/или избытком соли в желудочно-кишечном тракте (например, гипертензия, сердечная недостаточность (в частности, застойная сердечная недостаточность), хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, болезнь печени и/или удержание жидкости, вызванное агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма), содержит в общем практически непроникающее или практически системно небиодоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию, а также различные другие необязательные компоненты, как дополнительно подробно изложено ниже в данном документе (например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т. д.). Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть протокола или режима лечения, который включает в себя введение или применение других полезных соединений (как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе). В некоторых конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение, включая любую фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят с поглощающим жидкость полимером (что более подробно описано ниже).

[00179] Субъекты, «нуждающиеся в лечении» с помощью соединения по данному описанию, или субъекты, «нуждающиеся в ингибировании NHE» включают в себя субъектов с заболеваниями и/или патологическими состояниями, которые можно лечить практически непроникающими или практически системно небиодоступными NHE-ингибирующими соединениями с поглощающим жидкость полимером или без него, для получения полезного терапевтического и/или профилактического результата. Полезный результат включает в себя уменьшение тяжести симптомов или задержку появления симптомов, увеличение длительности и/или более быстрое или более полное разрешение болезни или патологического состояния. Например, субъект, нуждающийся в лечении, может страдать от гипертензии; от солечувствительной гипертензии, которая может возникать вследствие потребления пищевой соли; от риска развития сердечно-сосудистого заболевания (например, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности и тому подобного), возникающего вследствие гипертензии; от сердечной недостаточности (например, застойной сердечной недостаточности), возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от хронической болезни почек, возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от терминальной стадии почечной недостаточности, возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от болезни печени, возникающей вследствие гиперволемии и избытка соли; от удержания жидкости, вызванного агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма; или от отека, возникающего вследствие застойной сердечной недостаточности или терминальной стадии почечной недостаточности. В различных вариантах реализации изобретения субъект, нуждающийся в лечении, как правило, демонстрирует признаки гиперволемии, возникающей вследствие удержания соли и жидкости, которые являются общими признаками застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности или алопеции при поражениях печени. Удержание жидкости и удержание соли проявляют себя по возникновению одышки, отека, перитонеального выпота или набору массы между сеансами диализа. Другие примеры субъектов, которые получат пользу от лечения, представляют собой тех, которые страдают от застойной сердечной недостаточности, и пациентов с гипертензией, и особенно тех, которые имеют устойчивость к лечению диуретиками, т. е. пациенты, для которых доступно очень мало возможных способов лечения. Субъект,

«нуждающийся в лечении», также включает в себя субъект с гепертензией, солечувствительным артериальным давлением и субъекты с систолическим/диастолическим артериальным давлением выше около 130-139/85-89 мм рт. ст.

[00180] Введение NHE-ингибирующих соединений с введением поглощающих жидкость полимеров или без них может быть полезной для пациентов, которые находятся на режиме питания «без добавления соли» (т. е. 60-100 ммоль Na в сутки), для ослабления ограничений их режима питания, при этом сохраняя нейтральный или слегка отрицательный натриевый баланс (т. е. общее потребление соли будет равным или меньше, чем выделение соли). В этом контексте «ослабление ограничений их режима питания» означает, что пациенты, которых лечат, могут добавлять соль в свою пищу, чтобы сделать пищу более вкусной, и/или разнообразить свой рацион солесодержащими продуктами питания, таким образом поддерживая хорошее состояние питания, и при этом улучшая качество жизни.

[00181] Способы лечения, описанные в данном документе, могут также помочь пациентам с отеком, связанным с химиотерапией, предменструальной гиперволемией и преэклампсией (вызванной беременностью гипертензией).

[00182] Следовательно, следует отметить, что данное изобретение дополнительно относится к способам лечения, включающим в себя введение соединения по данному изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение. Такие способы могут включать в себя, например, способ лечения гипертензии, включающий в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Способ может быть предназначен для уменьшения гиперволемии, связанной с сердечной недостаточностью (в частности, застойной сердечной недостаточностью), причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Способ может быть предназначен для уменьшения гиперволемии, связанной с терминальной стадией почечной недостаточности, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или композиции, содержащей его. Способ

может быть предназначен для уменьшения гиперволемии, связанной с терапией агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно, способ может быть предназначен для уменьшения активности транспортера NHE в кишечнике пациента, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или композиции, содержащей его. В другом варианте реализации изобретения заболевание, подлежащее лечению, включает в себя, но не ограничиваясь ими, сердечную недостаточность (такую как застойная сердечная недостаточность), хроническую болезнь почек, терминальную стадию почечной недостаточности, заболевание печени и задержку жидкости, вызванную агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма, расстройство моторики желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, хронический идиопатический запор, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с муковисцидозом, хронический запор, наблюдающийся у пациентов с хронической болезнью почек, вызванный кальцием запор у пациентов с остеопорозом, вызванный опиоидами запор, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, функциональную диспепсию, неязвенную диспепсию, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, заболевание Крона, язвенный колит и связанные заболевания, именуемые как синдром раздраженного кишечника, толстокишечную псевдонепроходимость, язву желудка, инфекционную диарею, рак (колоректальный), синдром протекания кишечника, поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганную недостаточность, микроскопический колит, некротизирующий энтероколит, аллергию – атопическую, пищевую аллергию, инфекции (респираторные), острое воспалением (например, сепсис, синдром системной воспалительной реакции), хроническое воспаление (артрит), нарушения обмена веществ, вызванные ожирением (например, неалкогольный стеатогепатит, диабет I типа, диабет II типа, сердечно-сосудистое заболевание), заболевание почек, заболевание почек, связанное с диабетом, цирроз, неалкогольный

стеатогепатит, неалколгольную жировую болезнь печени, жировую дистрофию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, портальную гипертензию, аутоиммунное заболевание (например, диабет 1 типа, анкилозирующий спондилоартрит, волчанку, очаговую алопецию, ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром Шегрена, витилиго, тиреоидит, васкулит, уртикарию (крапивницу), синдром Рейно), шизофрению, заболевания аутического спектра, печеночную энцефалопатию, чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника и хронический алкоголизм и тому подобное.

2. Расстройства желудочно-кишечного тракта

[00183] Другой аспект изобретения относится к способу лечения расстройства, связанного с желудочно-кишечным трактом. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ лечения расстройства, связанного с желудочно-кишечным трактом, включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii или их комбинации.

[00184] Фармацевтическая композиция или препарат, которые можно использовать в соответствии с данным описанием, для лечения различных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая лечение или ослабление боли, связанной с расстройствами желудочно-кишечного тракта, содержат практически непроникающее или практически системно небиодоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию, а также различные другие необязательные компоненты, как дополнительно описано в данном документе ниже (например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т. д.). Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть протокола или режима лечения, который включает в себя введение или применение других полезных соединений (как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе). В некоторых конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение, включая любую фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят с

поглощающим жидкость полимером (что более подробно описано ниже).

[00185] Субъекты, «нуждающиеся в лечении» с помощью соединения по данному описанию, или субъекты, «нуждающиеся в ингибировании NHE» включают в себя субъекты с заболеваниями и/или патологическими состояниями, которые можно лечить практически непроникающими или практически системно небиодоступными NHE-ингибирующими соединениями с поглощающим жидкость полимером или без него, для получения полезного терапевтического и/или профилактического результата. Полезный результат включает в себя уменьшение тяжести симптомов или задержку появления симптомов, увеличение длительности и/или более быстрое или более полное разрешение болезни или патологического состояния. Например, субъект, нуждающийся в лечении, страдает от расстройства желудочно-кишечного тракта; пациент страдает от расстройства, выбранного из группы, состоящей из: расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, хронического идиопатического запора, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с муковисцидозом, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с хронической болезнью почек, вызванного кальцием запора у пациентов с остеопорозом, вызванного опиоидами запора, функционального расстройства желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной изжоги, диспепсии, функциональной диспепсии, неязвенной диспепсии, гастропареза, хронической псевдонепроходимости кишечника, заболевания Крона, язвенного колита и связанных заболеваний, именуемых как синдромом раздраженного кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, язвы желудка, инфекционной диареи, рака (колоректального), синдрома протекания кишечника, поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганной недостаточности, микроскопического колита, некротизирующего энтероколита, атопии, пищевой аллергии, инфекций (респираторных), острого воспаления (например, сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции), хронического воспаления (например, артрита), нарушений обмена веществ, вызванных ожирением (например, неалкогольного стеатогепатита, диабета I типа, диабета II типа, сердечно-сосудистого заболевания), заболевания почек, заболевания почек, связанного с диабетом, цирроза, неалкогольного стеатогепатита,

неалколгольной жировой болезни печени, жировой дистрофии, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, портальной гипертензии, аутоиммунного заболевания (например, диабета 1 типа, анкилозирующего спондилоартрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматоидного артрита, ревматической полимиалгии, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдрома Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, уртикарии (крапивницы), синдрома Рейно), шизофрении, заболеваний аутического спектра, печеночной энцефалопатии, чрезмерного развития микрофлоры тонкого кишечника и хронического алкоголизма и тому подобного.

[00186] В различных предпочтительных вариантах реализации изобретения запор, подлежащий лечению, связан с использованием терапевтического агента; связан с нервным расстройством; запор после хирургического вмешательства (послеоперационная кишечная непроходимость); связан с расстройством желудочно-кишечного тракта; идиопатический (функциональный запор или гипомоторный запор); связан с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством (например, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, гипотиреозом, гипертиреозом, гипокальциемией, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, поражениями спинного мозга, нейрофиброматозом, вегетативной невропатией, болезнью Шагаса, болезнью Гиршспрунга или муковисцидозом и тому подобным). Запор может возникать вследствие хирургического вмешательства (послеоперационная непроходимость кишечника) или вследствие применения лекарственных средств, таких как анальгетики (например, опиоиды), гипотензивные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, спазмолитические средства и антипсихотические средства.

[00187] В других вариантах реализации изобретения запор связан с язвой желудка, инфекционной диареей, раком (колоректальным), синдромом протекания кишечника, поражениями желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, полиорганной недостаточностью, микроскопическим колитом, некротизирующим энтероколитом, атопией, пищевой аллергией, инфекциями (респираторными), острым воспалением (например, сепсисом, синдромом системной воспалительной реакции), хроническим воспалением (например, артритом), нарушениями обмена веществ, вызванными ожирением (например, неалкогольным стеатогепатитом, диабетом I типа, диабетом II типа, сердечно-сосудистым

заболеванием), заболеванием почек, заболеванием почек, связанным с диабетом, циррозом, неалкогольным стеатогепатитом, неалколгольной жировой болезнью печени, жировой дистрофией, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, портальной гипертензией, аутоиммунным заболеванием (например, диабетом 1 типа, анкилозирующим спондилоартритом, волчанкой, очаговой алопецией, ревматоидным артритом, ревматической полимиалгией, фибромиалгией, синдромом хронической усталости, синдромом Шегрена, витилиго, тиреоидитом, васкулитом, уртикарией (крапивницей), синдромом Рейно), шизофренией, заболеваниями аутического спектра, печеночной энцефалопатией, чрезмерным развитием микрофлоры тонкого кишечника и хроническим алкоголизмом и тому подобным.

[00188] Следовательно, следует отметить, что данное изобретение дополнительно относится к способам лечения, включающим в себя введение соединения по данному описанию или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение. Такие способы могут включать в себя, например, способ усиления моторики желудочно-кишечного тракта у пациента, включающий в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно, способ может быть предназначен для уменьшения активности транспортера NHE в кишечнике пациента, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно, способ может быть предназначен для лечения расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического, вызванного кальцием запора у пациентов с остеопорозом, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с муковисцидозом, хронического запора, наблюдающегося у пациентов с хронической болезнью почек, функционального расстройства желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной изжоги, диспепсии, функциональной диспепсии, неязвенной диспепсии, гастропареза, хронической псевдонепроходимости кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, заболевания Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, причем способ включает в

себя введение антагониста NHE кишечника, а конкретнее практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его, или перорально, или с помощью ректального суппозитория. Дополнительно или альтернативно способ может быть предназначен для лечения или ослабления боли, включая висцеральную боль, боль, связанную с расстройством желудочно-кишечного тракта, или боль, связанную с каким-либо другим расстройством, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его. Дополнительно или альтернативно способ может быть предназначен для лечения воспаления, в том числе воспаления желудочно-кишечного тракта, например воспаления, связанного с расстройством желудочно-кишечного тракта или инфекцией или с каким-либо другим расстройством, причем способ включает в себя введение пациенту практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения или фармацевтической композиции, содержащей его.

3. Нарушения обмена веществ

[00189] Фармацевтическая композиция или препарат, которые можно использовать в соответствии с данным изобретением, для лечения различных нарушений обмена веществ, включая лечение или ослабление сахарного диабета II типа (T2DM), метаболического синдрома и/или симптомов, связанных с такими расстройствами, содержат в общем практически непроникающее или практически системно небиодоступное NHE-ингибирующее соединение по данному описанию, а также различные другие необязательные компоненты, как дополнительно описано в данном документе ниже (например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т. д.). Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть протокола или режима лечения, который включает в себя введение или применение других полезных соединений (как дополнительно подробно описано в другом месте в данном документе). В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую композицию можно использовать для лечения других нарушений метаболизма, таких как неалкогольный стеатогепатит, диабет I и II типа и сердечно-сосудистые заболевания.

[00190] Ожирение становится общемировой проблемой. В Соединенных Штатах Америки приблизительно 2/3 населения имеет или избыточный вес (индекс массы тела [ИМТ] от 25 до 29,9), или ожирение (ИМТ ≥ 30) (Ogden, CL et al, "Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999-2004" JAMA 2006, 295, 1549-1555). Ожирение является основным фактором риска развития диабета и сопутствующих осложнений, включая сердечно-сосудистое заболевание и хроническую болезнь почек (ХБП). Распространение T2DM тревожно увеличивается в Соединенных Штатах Америки. По оценкам Американской диабетической ассоциации (ADA) более 23 миллионов взрослых в возрасте 20 лет или старше в США имеют диабет, при этом T2DM составляет приблизительно 95% этих случаев. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает количество людей с диабетом в мире на уровне приблизительно 170 миллионов (Campbell, R. K. "Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies" Journal of the American Pharmacists Association 2009, 49(5), S3-S9).

[00191] Ожирение часто является основным фактором развития метаболического синдрома, а следовательно развития ХБП. Метаболический синдром, ранее известный как синдром X, плуриметаболический синдром, дисметаболический синдром и под другими названиями, состоит из группы метаболических аномалий, в том числе центрального ожирения, гипертриглицеридемии, низких уровней липопротеина высокой плотности (HDL) холестерина, повышенного артериального давления (АД) и повышения уровня глюкозы натощак или диабета (Townsend, R. R. et al "Metabolic Syndrome, Components, and Cardiovascular Disease Prevalence in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study" American Journal of Nephrology 2011, 33, 477-484). Метаболический синдром является распространенным у пациентов с ХБП и важным фактором развития и прогрессирования ХБП.

[00192] Гемодинамические факторы, по-видимому, играют важную роль при почечных нарушениях, связанных с ожирением. Гипертензия, которая тесно связана с ожирением, по-видимому, является основной причиной почечных нарушений у пациентов с ожирением (Wahba, I. M. et al "Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease" Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007, 2,

550-562). Исследования на животных и людях показали, что ожирение связано с повышенной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличенным почечным кровотоком. Это, вероятно, происходит вследствие расширения афферентной артериолы в результате реабсорбции соли в проксимальных канальцах в сочетании с сужением эфферентной артериолы почки вследствие повышенных уровней ангиотензина II. Эти эффекты могут давать вклад в гиперфильрацию, гломеруломегалию и позже в очаговый гломерулосклероз. Хотя СКФ повышается при ожирении, выведение натрия с мочой в ответ на поступление соли часто замедляется, и у субъектов наблюдаются нарушения прессорного натрийуреза, указывающие на интенсивную реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Кроме того, повышенное распределение жировой клетчатки может вызывать повышение внутрибрюшного давления, что приводит к сжатию почечных вен, что таким образом приводит к повышению почечного венозного давления и уменьшению почечной перфузии. Повышенное содержание жировой ткани посредством различных механизмов может вызывать повышение гидростатического давления тканевой жидкости в почке и может вызывать удержание натрия в почках, таким образом давая вклад в гипертензию (Wahba_2007).

[00193] На основании вышеизложенного в данной области техники существует потребность в агентах, которые выводят натрий и жидкость из организма субъекта посредством механизмов, которые или не затрагивают почки, или не зависят от нормального функционирования почек. Субъект с нарушением обмена веществ, в том числе T2DM, метаболическим синдромом и тому подобным, представляет собой человека, но также может быть животным, нуждающимся в лечении с помощью соединения по описанию, например домашними животными (например, собаки, кошки и тому подобное), сельскохозяйственными животными (например, коровы, свиньи, лошади и тому подобное) и лабораторными животными (например, крысы, мыши, морские свинки и тому подобное).

[00194] Соединения, используемые в способах лечения по данному описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или как часть комбинированной терапии или режима, который включает в себя введение или применение других терапевтических соединений, связанных с лечением нарушений метаболизма, таких как T2DM и метаболический синдром. В некоторых конкретных вариантах

реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение, включая любую фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят с поглощающим жидкость полимером.

3. Выведение белков с мочой

Показано, что соединения, описанные в данном документе, уменьшают выведение белков (например, альбумина) с мочой дозозависимым образом. Фиг. 2 иллюстрирует эффекты двух ингибиторов NHE3, NHE3-1 и NHE3-2, соединения по данному описанию, на выведения альбумина с мочой у крыс. Следовательно, другой аспект изобретения относится к способу уменьшения выведения белков с мочой у млекопитающего и лечения расстройств, связанных с повышенным уровнем выделения белков с мочой. Способ включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции Формулы I. В одном варианте реализации изобретения способ лечения расстройства, связанного с повышенным выведением белков с мочой, включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih или Ii или их комбинации. В одном варианте реализации изобретения белок представляет собой альбумин.

B. Комбинированная терапия

1. Расстройства, связанные с удержанием жидкости и/или избытком соли

[00195] Как указано ранее, соединения, описанные в данном документе, можно использовать отдельно или в комбинации с другими агентами. Например, соединения можно вводить вместе с диуретиком (т. е. мощным «потолочным» петлевым диуретиком, диуретиком производным бензотиадиазида, калийсберегающим диуретиком, осмотическим диуретиком), сердечным гликозидом, ингибитором ACE, антагонистом рецептора ангиотензина-2, антагонистом альдостерона, ингибитором альдостеронсинтазы, ингибитором ренина, блокатором кальциевых каналов, бета-блокатором, альфа-блокатором, центральным альфа-агонистом, сосудорасширяющим средством, противосвертывающим средством, антиагрегантным агентом, гиполипидемическим агентом, агентом или соединением агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR)-гамма, или с поглощающим жидкость полимером, как более подробно описано ниже. Агент может быть ковалентно присоединен к соединению, описанному в данном

изобретении, или может представлять собой отдельный агент, который вводят вместе или последовательно с соединением, описанным в данном документе, при комбинированной терапии.

[00196] Комбинированная терапия может осуществляться путем введения двух или более агентов, например практически непроникающего и практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения, описанного в данном документе, и диуретика, сердечного гликозида, ингибитора ACE, антагониста рецептора ангиотензина-2, антагониста альдостерона, ингибитора альдостеронсинтазы, ингибитора ренина, блокатора кальциевых каналов, бета-блокатора, альфа-блокатора, центрального альфа-агониста, сосудорасширяющего средства, противосвертывающего средства, антиагрегантного агента или соединения, каждый из которых введен в виде отдельного состава, или путем введения двух или более агентов в одном составе. Другие комбинации также охвачены комбинированной терапией. Например, два агента могут быть введены вместе в одном составе в сочетании с отдельным составом, содержащим третий агент. Хотя два или более агентов в комбинированной терапии могут быть введены одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может предшествовать введению второго агента (или комбинации агентов) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более агентов можно вводить через минуты друг за другом, или через 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа друг за другом, или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней друг за другом, или через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 недель друг за другом. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме человека одновременно, это не обязательно.

[00197] Комбинированная терапия также может включать в себя два или более введений одного или более агентов, используемых в комбинации. Например, если агент X и агент Y используются в комбинации, можно вводить их последовательно в любой комбинации один или более раз, например в последовательности X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

[00198] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинированной терапии с диуретиком. Пригодные диуретические агенты представляют собой, например: мощные

«потолочные» петлевые диуретики [фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (эдекрин), буметанид (бумекс)], диуретики производные бензотиадиазида [гидрохлортиазид (гидродиурил), хлортиазид (диурил), хлорталидон (гигротон), бензтиазид (Aguapres), бендрофлуметиазид (натуретин), метиклотиазид (Aguatensen), политиазид (ренес), индапамид (Lozol), циклотиазид (ангидрон), гидрофлуметиазид (диукардин), металозон (Diulo), квинетазон (гидромокс), трихлорметиазид (наква)], калийсберегающие диуретики [спиронолактон (альдактон), триамтерен (дирениум), амилорид (Midamor)] и осмотические диуретики [маннит (осмитрол)]. Диуретические агенты различных классов известны и описаны в литературе.

[00199] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить сердечные гликозиды (карденолиды) или другие препараты наперстянки. Пригодные сердечные гликозиды представляют собой, например: дигитоксин (кристодигин), дигоксин (ланоксин) или десланозид (цедиланид-D). Сердечные гликозиды различных классов описаны в литературе.

[00200] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы ACE). Пригодные ингибиторы ACE представляют собой, например: каптоприл (капотен), эналаприл (вазотек), лизиноприл (принивил). Ингибиторы ACE различных классов описаны в литературе.

[00201] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить антагонисты рецептора ангиотензина-2 (также именуемые как AT_1-антагонисты или блокаторы рецепторов ангиотензина или ARB). Пригодные антагонисты рецептора ангиотензина-2 представляют собой, например: кандесартан (атаканд), эпросартан (теветен), ирбесартан (авапро), лозартан (козаар), телмисартан (микардис), валсартан (диован). Антагонисты рецептора ангиотензина-2 различных классов описаны в литературе.

[00202] С соединениями по данному описанию можно использовать блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин (норваск, Lotrel), бепридил (васкор), дилтиазем (кардизем, тиазак), фелодипин (плендил), нифедипин (адалат, прокардиа), нимодипин (нимотоп), нисолдипин (сулар), верапамил (калан, изоптин, верелан) и родственные соединения, описанные, например, в EP 625162B1, патенте США № 5364842, патенте США № 5587454,

патенте США № 5824645, патенте США № 5859186, патенте США № 5994305, патенте США № 6087091, патенте США № 6136786, WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, патенте США № 5795864, патенте США № 5891849, патенте США № 6054429, WO 97/01351 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[00203] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить бета-блокаторы. Пригодные бета-блокаторы представляют собой, например: ацебутолол (сектрал), атенолол (тенормин), бетаксолол (керлон), бисопролол/гидрохлортиазид (зиак), бисопролол (зебета), картеолол (картрол), метопролол (лопрессор, Toprol XL), надолол (коргард), пропранолол (индерал), соталол (бетапас), тимолол (блокадрен). Бета-блокаторы различных классов описаны в литературе.

[00204] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить агонисты PPAR-гамма, такие как тиазолидиндионы (также называемые глитазоны). Пригодные агонисты PPAR представляют собой, например: росиглитазон (авандия), пиоглитазон (актос) и ривоглитазон.

[0100] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить антагонисты альдостерона. Пригодные антагонисты альдостерона представляют собой, например, эплеренон, спиронолактон и канренон.

[0101] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить ингибиторы ренина. Пригодные ингибиторы ренина представляют собой, например: алискирен.

[0102] При совместной терапии с соединениями по изобретению можно вводить альфа-блокаторы. Пригодные альфа-блокаторы представляют собой, например: доксазозина мезилат (кардура), празозина гидрохлорид (минипресс). празозин и политиазид (минизид), теразозина гидрохлорид (хитрин). Альфа-блокаторы различных классов описаны в литературе.

[0103] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить центральные альфа-агонисты. Пригодные центральные альфа-агонисты представляют собой, например: клонидина гидрохлорид (катапрес), клонидина гидрохлорид и хлорталидон (клопрес, комбипресс), гуанабенза ацетат (витензин), гуанфацина гидрохлорид (тенекс), метилдопа (альдомет), метилдопу и хлоротиазид (альдохлор), метилдопу и гидрохлортиазид (альдорил).

Центральные альфа-агонисты различных классов описаны в литературе.

[0104] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить сосудорасширяющие средства. Пригодные сосудорасширяющие средства представляют собой, например: изосорбида динитрат (изордил), несиритид (натрекор), гидралазин (апрезолин), нитраты/нитроглицерин, миноксидил (лонитен). Сосудорасширяющие средства различных классов описаны в литературе.

[0105] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить противосвертывающие средства. Пригодные противосвертывающие средства представляют собой, например: варфарин (кумадин) и гепарин. Противосвертывающие средства различных классов описаны в литературе.

[0106] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить антиагрегантные агенты. Пригодные антиагрегантные агенты представляют собой, например: ингибиторы циклооксигеназы (аспирин), ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (ADP) [клопидогрель (плавикс), тиклопидин (тиклид)], ингибиторы фосфодиэстеразы [цилостазол (плетал)], ингибиторы гликопротеина IIB/IIIA [абциксимаб (реопро), эптифибатид (интегрилин), тирофибан (аграстат), дефибротид], ингибиторы обратного захвата аденозина [дипиридамол (персантин)]. Антиагрегантные агенты различных классов описаны в литературе.

[0107] При совместной терапии с соединениями по описанию можно вводить гиполипидемические агенты. Пригодные гиполипидемические агенты представляют собой, например: статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), [аторвастатин (липитор), флувастатин (лескол), ловастатин (мевакор, альтопрев), правастатин (правакол), розувастатин кальция (крестор), симвастатин (зокор)], селективные ингибиторыабсорбции холестерина [эзетимиб (Zetia)], смолы (секвестранты желчных кислот или лекарственные средства, связывающие желчные кислоты) [холестирамин (квестран, квестран-лайт, превалит, локолест, локолест-лайт), колестипол (колестид), колесевелама гидрохлорид (WelChol)], фибраты (производные фиброевой кислоты) [гемфиброзил (лопид), фенофибрат (антара, лофибра, трайкор и триглид), клофибрат (атромид-С)], ниацин (никотиновая кислота). Гиполипидемические агенты различных классов описаны в литературе.

[0108] Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с пептидами или аналогами пептидов, которые активируют рецептор гуанилатциклазы в кишечнике и приводят к увеличению уровней внутриклеточного вторичного мессенджера или циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с повышением секреции хлорида и гидрокарбоната в полость кишечника и сопутствующей секреции жидкости. Пример таких пептидов представляет собой линаклотид (MD-1100 ацетат), эндогенные гормоны гуанилин и урогуанилин и энтеральные бактериальные пептиды семейства термостабильных энтеротоксинов (пептиды ST) и те, которые описаны в US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 и US 7041786, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0109] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами хлоридных каналов 2 типа, такими как амитиза (лубипростон) и другие родственные соединения, описанные в US 6414016, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0110] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинированной терапии с агентами, используемыми для лечения ожирения, T2DM, метаболического синдрома и тому подобного. Пригодные агенты включают в себя: инсулин; агенты, стимулирующие секрецию инсулина, такие как производные сульфонилмочевины; эффекторы, понижающие уровень глюкозы, такие как метформин; активаторы рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором-γ (PPARγ), такие как тиазолидиндионы; агенты на основе инкретина, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы-4, такие как ситаглиптин, и синтетические миметики инкретина, такие как лираглутид и эксенатид; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза; меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, и тому подобное.

[0111] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами рецептора P2Y2, такими как описанные в EP 1196396B1 и US 6624150, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0112] Другие агенты включают в себя натрийуретические пептиды, такие как несиритид, рекомбинантная форма мозгового

натрийуретического пептида (BNP), и предсердный натрийуретический пептид (ANP). Можно совместно вводить антагонисты рецептора вазопрессина, такие как толваптан и кониваптан, а также агенты, связывающие фосфаты, такие как ренагель, ренлева, фосло и фосренол. Другие агенты включают в себя ингибиторы транспорта фосфатов (как описано в патентах США № 4806532; 6355823; 6787528; 7119120; 7109184; публикациях патентов США № 2007/021509; 2006/0280719; 2006/0217426; международных патентных публикациях WO 2001/005398, WO 2001/087294, WO 2001/082924, WO 2002/028353, WO 2003/048134, WO 2003/057225, WO2003/080630, WO 2004/085448, WO 2004/085382; европейских патентах № 1465638 и 1485391; и патенте Японии № 2007131532, или антагонисты транспорта фосфатов, такие как никотинамид.

2. Расстройства желудочно-кишечного тракта

[0113] Как указано ранее, соединения, описанные в данном документе, можно использовать отдельно или в комбинации с другими агентами. Например, соединения можно вводить вместе с анальгетическим пептидом или соединением. Анальгетический пептид или соединение может быть ковалентно присоединено к соединению, описанному в данном изобретении, или может представлять собой отдельный агент, который вводят вместе или последовательно с соединением, описанным в данном документе, при комбинированной терапии.

[0114] Комбинированную терапию можно осуществлять путем введения двух или более агентов, например практически непроникающего или практически небиодоступного NHE-ингибирующего соединения, описанного в данном документе, и анальгетического пептида или соединения, каждый из которых вводят в отдельных составах, или путем введения двух или более агентов в одном составе. Другие комбинации также охвачены комбинированной терапией. Например, два агента могут находиться вместе в одном составе и введены в сочетании с отдельным составом, содержащим третий агент. Хотя два или более агентов в комбинированной терапии могут быть введены одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может предшествовать введению второго агента (или комбинации агентов) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более агентов можно вводить черезминуты друг за другом, или через 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа друг за

другом, или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней друг за другом, или через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 недель друг за другом. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента одновременно, это не обязательно.

[0115] Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более агентов, используемых в комбинации. Например, если агент X и агент Y используются в комбинации, можно вводить их последовательно в любой комбинации один или более раз, например в последовательности X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

[0116] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в сочетании с терапией с использованием анальгетического агента, например анальгетического соединения или анальгетического пептида. Анальгетический агент может быть необязательно ковалентно присоединен к соединению, описанному в данном документе. Пригодные анальгетические агенты представляют собой, например: блокаторы Ca каналов, агонисты 5HT3 (например, MCK-733), агонисты 5HT4 (например, тегасерод, прукалоприд) и антагонисты рецептора 5HT1, агонисты опиоидных рецепторов (лоперамид, федотозин и фентанил), антагонисты рецептора NK1, агонисты рецептора CCK (например, локсиглумид), антагонисты рецептора NK1, антагонисты рецептора NK3, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (NSR1), агонисты рецепторов ваниллоида и каннабаноида и сиалорфин. Анальгетические агенты различных классов описаны в литературе.

[0117] Антагонисты и агонисты опиоидных рецепторов можно вводить с соединениями по описанию при совместной терапии или связывать с соединением по описанию, например путем ковалентного связывания. Например, полагают, что антагонисты опиодных рецепторов, такие как налоксон, налтрексон, метилналозон, налмефен, ципридим, бета-фуналтрексамин, налоксоназин, налтриндол и норбиналторфимин, пригодны при лечении запора, вызванного опиоидами (OIC). Может быть полезным вводить опиоидные антагонисты этого типа в состав з отсроченным или замедленным высвобождением, так что первоначальное высвобождение антагониста осуществляется в средний или дистальный отдел тонкого кишечника и/или восходящую ободочную кишку. Такие

антагонисты описаны в US 6734188 (WO 01/32180 A2), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей. Пентапептид энкефалин (HOE825; Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-гомосерин) представляет собой агонист μ- и γ-опиоидных рецепторов, и полагают, что он является пригодным для улучшения моторики кишечника (*Eur. J. Pharm.*, 219: 445, 1992), и этот пептид можно использовать в сочетании с соединениями по описанию. Также пригодным является тримебутин, который, как полагают, связывается с мю/дельта/каппа- опиоидными рецепторами и активирует высвобождение мотилина и модулирует высвобождение гастрина, вазоактивного кишечного пептида, гастрина и глюкагонов. С соединениями по описанию можно использовать или связывать агонисты К-опиоидных рецепторов, такие как федотозин, кетоциклозацин и соединения, описанные в US 2005/0176746 (WO 03/097051 A2), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей. Дополнительно, можно использовать агонисты μ-опиоидных рецепторов, такие как морфин, дифенилоксилат, фракефамид (H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH_2; описанный в WO 01/019849 A1, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей), и лоперамид.

[0118] Tyr-Arg (киоторфин) представляет собой дипептид, который действует путем стимуляции высвобождения Met-энкефалинов для проявления анальгетического эффекта (J. Biol. (Chem. 262: 8165, 1987). Киоторфин можно использовать или связывать с соединениями по описанию. Агонисты рецепторов ССК, такие как церулеин от амфибий и других видов, являются пригодными анальгетическими агентами, которые можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0119] Пептиды конотоксины представляют большой класс анальгетических пептидов, которые действуют в потенциалозависимых Са каналов, рецепторах NMDA или никотиновых рецепторах. Эти пептиды можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0120] Пептидные аналоги тимулина (US 7309690 или FR 2830451, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных или подходящих целей) могут проявлять анальгетическую активность, и их можно использовать или связывать с соединениями по описанию).

[0121] Антагонисты рецептора ССК (ССКа или ССКb), в том числе локсиглумид и декслоксиглумид (R-изомер локсиглумида) (US 5130474 или WO 88/05774, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей) могут проявлять анальгетическую активность, и их можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0122] Другие пригодные анальгетические агенты включают в себя агонисты 5-НТ4, такие как тегасерод/зелнорм и лирексаприд. Такие агонисты описаны в: EP1321142 A1, WO 03/053432A1, EP 505322 A1, EP 505322 B1, EP 507672 A1, EP 507672 B1, патенте США № 5510353 и патенте США № 5273983, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0123] Блокаторы кальциевых каналов, такие как зиконотид и родственные соединения, описанные, например, в EP 625162B1, патенте США № 5364842, патенте США № 5587454, патенте США № 5824645, патенте США № 5859186, патенте США № 5994305, патенте США № 6087091, патенте США № 6136786, WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, патенте США № 5795864, патенте США № 5891849, патенте США № 6054429, WO 97/01351 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей, можно использовать или связывать с соединениями по описанию.

[0124] Соединения по описанию можно использовать или связывать с различными антагонистами рецепторов NK-1, NK-2 и NK-3 (обзор см. в Giardina et al. 2003 Drugs 6: 758).

[0125] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты рецептора NK1, такие как апрепитант (Merck & Co), вофопитант, эзлопитант (Pfizer), R-673 (Hoffmann-La Roche), SR-14033 и родственные соединения, описанные, например, в EP 873753 A1, U. S. 20010006972 A1, U. S. 20030109417 A1, WO 01/52844 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0126] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты рецептора NK-2, такие как непадутант (Menarini Ricerche SpA), саредутант (Sanofi-Synthelabo), SR-144190 (Sanofi-Synthelabo) и UK-290795 (Pfizer).

[0127] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты рецептора NK3, такие как осанетант

(Sanofi-Synthelabo), талнетант и родственные соединения, описанные, например, в WO 02/094187 A2, EP 876347 A1, WO 97/21680 A1, патенте США № 6277862, WO 98/11090, WO 95/28418, WO 97/19927, и Boden et al. (J Med. (Chem. 39: 1664-75, 1996), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0128] С соединениями по описанию можно использовать или связывать ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, такие как милнаципран и родственные соединения, описанные в WO 03/077897 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0129] С соединениями по описанию можно использовать или связывать антагонисты виниллоидных рецепторов, такие как арванил и родственные соединения, описанные в WO 01/64212 A1, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0130] Соединения можно использовать при комбинированной терапии с ингибитором фосфодиэстеразы (примеры таких ингибиторов можно найти в патенте США № 6333354, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей).

[0131] Соединения можно использовать отдельно или при комбинированной терапии для лечения расстройств, связанных секрецией хлоридов или гидрокарбонатов, которые могут привести к запору, например муковисцидоз.

[0132] Соединения можно также или альтернативно использовать отдельно или при комбинированной терапии для лечения вызванного кальцием запора. Запор обычно наблюдается у пациентов пожилого возраста, особенно пациентов с остеопорозом, которые принимают кальциевые добавки. Показано, что кальциевые добавки являются полезными у пациентов с остеопорозом для восстановления плотности костей, но соблюдение режима лечения является плохим из-за запора, связанного с ними.

[0133] Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с опиоидом. Использование опиоидов главным образом направлено на ослабление боли с заметным побочным эффектом, который представляет собой расстройство ЖКТ, например запор. Эти агенты работают путем связывания с опиоидными рецепторами, которые находятся в основном в центральной нервной системе и

желудочно-кишечном тракте. Указанные рецепторы в этих двух системах органов вызывают как полезные эффекты, так и нежелательные побочные эффекты (например, уменьшение перистальтики кишечника и возникновение запора). Опиоиды, пригодные для использования, как правило, принадлежат к одному из следующих иллюстративных классов: природные опиаты, алкалоиды, содержащиеся в смоле снотворного мака, включая морфин, кодеин и тебаин; полусинтетические опиаты, полученные из природных опиоидов, такие как гидроморфон, гидрокодон, оксикодон, оксиморфон, дезоморфин, диацетилморфин (героин), никоморфин, дипропаноилморфин, бензилморфин и этилморфин; полностью синтетические опиоиды, такие как фентанил, петидин, метадон, трамадол и пропоксифен; эндогенные опиоидные пептиды, природно вырабатываемые в организме, такие как эндорфины, энкефалины, динорфины и эндоморфины.

[0134] Соединение по описанию можно использовать отдельно или при комбинированной терапии для облегчения расстройств ЖКТ, встречающихся у пациентов с почечной недостаточностью (стадии 3-5). Запор представляет собой второй наиболее часто встречающийся симптом у этой категории пациентов (Murtagh et al., 2006; Murtagh et al., 2007a; Murtagh et al., 2007b). Не связываясь теорией, полагают, что почечная недостаточность сопровождается стимуляцией реабсорбции Na в кишечнике (Hatch and Freel, 2008). Полное или частичное ингибирование такого транспорта путем введения соединений по описанию может оказывать терапевтическую пользу для улучшения транзита по ЖКТ и ослабления боли в области живота. В этом контексте соединения по описанию можно использовать в комбинации с агентами, модулирующими ангиотензин: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл) и антагонист рецептора ангиотензина II (также именуемые как AT_1-антагонисты или блокаторы рецептора ангиотензина или ARB); диуретиками, такими как петлевые диуретики (например, фуросемид, буметанид), тиазидные диуретики (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид) и калийсберегающие диуретики: амилорид; бета-блокаторами: бисопролол, карведилол, небиволол и метопролол с продленным высвобождением; положительными ионотропами: дигоксин, добутамин; ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как милринон; альтернативными сосудорасширяющими средствами: комбинация изосорбида динитрата/гидралазин; антагонистами рецептора

альдостерона: спиронолактон, эплеренон; натрийуретическими пептидами: несиритид, рекомбинантная форма мозгового натрийуретического пептида (BNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP); антагонистами рецептора вазопрессина: толваптан и кониваптан; агентами, связывающими фосфат (ренагель, ренлева, фосло и фосренол); ингибиторами транспорта фосфатов, такие как описанные в US 4806532, US 6355823, US 6787528, WO 2001/005398, WO 2001/087294, WO 2001/082924, WO 2002/028353, WO 2003/048134, WO 2003/057225, US 7119120, EP 1465638, заявке США 2007/021509, WO 2003/080630, US 7109184, заявке США 2006/0280719, EP 1485391, WO 2004/085448, WO 2004/085382, заявке США 2006/0217426, JP 2007/131532, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей, или антагонистом транспорта фосфатов (никотинамид).

[0135] Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с пептидами или аналогами пептидов, которые активируют рецептор гуанилатциклазы в кишечнике и приводят к увеличению уровней внутриклеточного вторичного мессенджера или циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с повышением секреции хлорида и гидрокарбонтата в полость кишечника и сопутствующей секреции жидкости. Пример таких пептидов представляет собой линаклотид (MD-1100 ацетат), эндогенные гормоны гуанилин и урогуанилин и энтеральные бактериальные пептиды семейства термостабильных энтеротоксинов (пептиды ST) и те, которые описаны в US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 и US 7041786, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0136] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами хлоридных каналов 2 типа, такими как амитиза (лубипростон) и другие родственные соединения, описанные в US 6414016, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0137] Соединения по описанию можно использовать в комбинации с агонистами рецептора P2Y2, такими как описанные в EP 1196396B1 и US 6624150, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.

[0138] Соединения по описанию можно использовать в комбинации со слабительными средствами, такими какувеличивающие объем каловых масс агенты, например оболочка семян подорожника (метамуцил), метилцеллюлоза (цитруцел), поликарбофил, пищевая клетчатка, яблоки, размягчители стула/поверхностно-активное вещество, такое какдокузат (Colace, Diocto); гидратирующие агенты (осмотические), такие как двухосновный фосфат натрия, цитрат магния, гидроксид магния (взвесь магнезии), сульфат магния (который представляет собой соль Эпсома), одноосновный фосфат натрия, гидрофосфат натрия; гиперосмотические агенты: глицериновыесуппозитории, сорбит, лактулоза и полиэтиленгликоль (ПЭГ). Соединения по описанию можно также использовать в сочетании с агентами, которые стимулируют перистальтику кишечника, такие как таблетки бисакодила (дульколакс), казантранол, сенна и алоин из алоэ вера.

[0139] В одном варианте реализации изобретения соединения по описанию ускоряют транзит по желудочно-кишечному тракту, и конкретнее по толстой кишке, не влияя значительно на время нахождения в желудке, т. е. не влияя значительно на время опорожнения желудка. Еще конкретнее соединения по изобретению восстанавливают транзит по толстой кишке без побочных эффектов, связанных с замедленным опорожнением желудка, таких как тошнота. Транзит по ЖКТ и толстой кишке измеряют у пациентов с использованием способов, описанных, например, в: Burton DD, Camilleri M, Mullan BP, et al., *J. Nucl. Med.*, 1997; 38: 1807-1810; Cremonini F, Mullan BP, Camilleri M, et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002; 16: 1781-1790; Camilleri M, Zinsmeister AR, *Gastroenterology*, 1992; 103: 36-42; Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al., *Gastroenterology*, 2001; 120: 354-360; Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al., *Gastroenterology*, 2000; 119: 41-50; Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al., *Gastroenterology*, 2000; 118: 463-468; и Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004; 2: 895-904.

С. Комбинированная терапия с использованием полимера

[0140] NHE-ингибирующие соединения, описанные в данном документе, можно вводить пациентам, нуждающимся в этом, в комбинации с полимером, поглощающим жидкость («FAP»). Кишечные поглощающие жидкость полимеры, пригодные для введения в соответствии с вариантами реализации данного изобретения, можно вводить перорально в сочетании с неабсорбируемыми NHE-

ингибирующими соединениями (например, ингибитор NHE-3) для поглощения жидкости в кишечнике, возникающей вследствие действия ингибиторов транспорта натрия. Такие полимеры набухают в кишечнике и связывают жидкость для придания стулу консистенции, приемлемой для пациентов. Полимеры, поглощающие жидкость, описанные в данном документе, можно выбрать из полимеров со слабительными свойствами, также называемых агентами, увеличивающими объем каловых масс (т. е. полимеры, которые сохраняют некоторое количество кишечной жидкости в кале и придают более высокую степень гидратации калу и облегчают транзит). Полимеры, поглощающие жидкость, могут также быть необязательно выбраны из фармацевтических полимеров с антидиарейной функцией, т. е. агентов, которые поддерживают некоторую консистенцию кала во избежание водянистого стула и возможного недержания.

[0141] Способность полимера поддерживать определенную консистенцию кала с высоким содержанием жидкости можно характеризовать «водоудерживающей силой». Wenzl и др. (в *Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea*; Gastroenterology, v. 108, no. 6, p. 1729-1738 (1995)) изучили факторы, которые контролируют консистенцию стула у пациентов с диареей, и было установлено, что они тесно коррелируют с водоудерживающей силой кала. Водоудерживающую силу определяют как содержание воды в конкретной фекальной массе, необходимое для достижения определенного уровня консистенции (соответствует консистенции «оформленного стула») после того, как восстановленную фекальную массу центрифугировали при определенном значении g. Не связываясь конкретной теорией, было установлено, что водоудерживающая сила кала увеличивается при приеме определенных полимеров с конкретными характеристиками поглощения жидкости. Конкретнее, было установлено, что водоудерживающая сила указанных полимеров коррелирует с их способностью поглощать жидкость под нагрузкой (AUL); конкретнее, AUL указанных полимеров выше 15 г изотонической жидкости/г полимера при статическом давлении 5 кПа или при статическом давлении 10 кПа.

[0142] FAP, используемый в способе лечения по данному изобретению, также имеет AUL по меньшей мере около 10 г, около 15 г, около 20 г, около 25 г или более изотонической жидкости/г полимера при статическом давлении около 5 кПа или около 10 кПа,

и может иметь поглощающую способность около 20 г, около 25 г или более жидкости, как определено с использованием способов, общеизвестных в данной области техники. Дополнительно или альтернативно, FAP мажет придавать минимальную консистенцию фекальной массе, и в некоторых вариантах реализации изобретения консистенцию классифицируют как «мягкую» по шкале, описанной в методе исследования ниже, когда нерастворимая в воде твердая фракция кала составляет от 10% до 20%, и концентрация полимера составляет от 1% до 5% массы кала. Определение нерастворимой в воде твердой фракции кала описано в Wenz et al. Полимер может быть незаряженным или иметь низкую плотность заряда (например, 1-2 мэкв. /г). Альтернативно или дополнительно, полимер можно доставлять непосредственно в толстую кишку, используя известные способы доставки воизбежание преждевременного набухания в пищеводе.

[0143] В одном варианте реализации данного изобретения FAP представляет собой «суперпоглощающий» полимер (т. е. слабо сшитый, частично нейтрализованный полиэлектролитный гидрогель, подобный используемым в подгузниках для детей, женских гигиенических продуктах, сельскохозяйственных добавках и т. д.). Суперпоглощающие полимеры могут быть получены из слабо сшитого полиакрилатного гидрогеля. Набухание полимера запускается по существу двумя эффектами: (i) гидратация полимерной цепи и энтропия смешивания и (ii) осмотическое давление, возникающее из-за противоионов (например, ионов Na) в геле. Коэффициент набухания геля при равновесии контролируется эластическим сопротивлением, присущим полимерной цепи, и химическим потенциалом омывающей жидкости, т. е. при более высоких концентрациях соли будет наблюдаться исчезновение набухания геля, поскольку фоновый электролит будет уменьшать кажущуюся плотность заряда на полимере и будет уменьшать различие концентраций свободных ионов внутри и снаружи геля, которые запускают осмотическое давление. Коэффициент набухания SR (г жидкости на г сухого полимера, синоним «способность поглощать жидкость») может изменяться от 1000 в чистой воде до 30 в 0,9% растворе NaCl, представляющем физиологический солевой раствор (т. е. изотонический). SR может увеличиваться с увеличением степени нейтрализации и может уменьшаться с уменьшением плотности сшивки. SR в общем уменьшается с уменьшением прилагаемой нагрузки, при этом степень уменьшения зависит от

прочности геля, т. е. плотности поперечных связей. Концентрация соли в геле по сравнению с внешним раствором может быть ниже в результате эффекта Доннана вследствие внутреннего электрического потенциала.

[0144] Поглощающий жидкость полимер может включать в себя сшитые полиакрилаты, которые являются поглотителями жидкости, такие как полученные из α,β-этиленненасыщенных мономеров, таких как монокарбоновые кислоты, поликарбоновые кислоты, акриламид и их производные. Эти полимеры могут иметь повторяющиеся единицы акриловой кислоты, метакриловой кислоты, солей металлов акриловой кислоты, акриламида и производных акриламида (таких как 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновая кислота) наряду с различными комбинациями таких повторяющихся единиц в качестве сополимеров. Такие производные включают в себя акриловые полимеры, которые содержат гидрофильные привитые полимеры, такие как поливиниловый спирт. Примеры пригодных полимеров и способов, включая способы полимеризации в геле, для получения таких полимеров описаны в патентах США № 3997484; 3926891; 3935099; 4090013; 4093776; 4340706; 4446261; 4683274; 4459396; 4708997; 4076663; 4190562; 4286082; 4857610; 4985518; 5145906; 5629377 и 6908609, которые включены в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей (дополнительно, см. Buchholz, F. L. and Graham, A. T., "Modern Superabsorbent Polymer Technology," John Wiley & Sons (1998), который также включен в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей). Класс предпочтительных полимеров для лечения в комбинации с NHE-ингибиторами представляет собой полиэлектролиты.

[0145] Степень сшивки может сильно изменяться в зависимости от конкретного полимерного материала; однако, в большинстве областей применения рассматриваемые суперпоглощающие полимеры являются слабо сшитыми, т. е. степень сшивки такая, что полимер все еще может поглощать более чем в 10 раз больше собственной массы физиологического раствора (т. е. 0,9% раствор хлорида натрия). Например, такие полимеры, как правило, содержат менее около 0,2 мол. % сшивающего агента.

[0146] В некоторых вариантах реализации изобретения FAP, используемые для лечения, представляют собой карбофил кальция (регистрационный номер: 9003-97-8, также называемый Carbopol EX-83) и карбопол 934P.

[0147] В некоторых вариантах реализации изобретения поглощающий жидкость полимер получают в соответствии с процессом, в котором применяется эмульсия с высоким содержанием внутренней фазы («HIPE»). Процесс HIPE дает пластины полимерной пены с очень большой долей пор из взаимосвязанных пустот (около 100 мкм) (т. е. открытопористые структуры). Этот способ дает гибкие и деформирующиеся пеноматериалы с исключительным давлением на всасывании и способностью поглощать жидкости (см. патенты США № 5650222; 5763499 и 6107356, которые включены в данный документ для всех уместных и подходящих целей). Полимер является гидрофобным, а следовательно поверхность должна быть модифицирована так, чтобы она смачивалась водной жидкостью. Это осуществляется последующей обработкой пеноматериала поверхностно-активным веществом для уменьшения поверхностного натяжения. Эти материалы считаются менее податливыми к нагрузкам, т. е. менее склонны к исчезновению набухания при действии статического давления.

[0148] В некоторых вариантах реализации изобретения гели, поглощающие жидкость, получают с помощью водной свободнорадикальной полимеризации акриламида или его производного, сшивающего агента (например, метилен-бис-акриламида) и свободнорадикальной инициаторной редокс системы в воде. Материал получают в виде пластины. Как правило, коэффициент набухания сшитого полиакриламида с низкой плотностью сшивки (например, 2%-4%, выраженные как массовые % метилен-бис-акриламида) составляет от 25 до 40 (F. Horkay, *Macromolecules*, 22, pp. 2007-09 (1989)). Способность к набуханию этих полимеров широко изучалась и является по существу такой же, как у сшитых полиакриловых кислот при высокой концентрации соли. В этих условиях осмотическое давление является нулевым из-за наличия противоионов, и набухание контролируется свободной энергией смешивания и энергией упругости сетки. Иначе говоря, сшитый полиакриламидный гель той же плотности сшивки, что и нейтрализованная полиакриловая кислота, будет демонстрировать тот же коэффициент набухания (т. е. свойства поглощения жидкости), и, как полагают, ту же степень исчезновения набухания под давлением, что и у сшитого полиэлектролита при высоком содержании соли (например, 1 М). Свойства (например, набухание) нейтральных гидрогелей не являются чувствительными к солевой среде, при условии, что полимер остается в условиях хорошего

растворителя. Не связываясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что жидкость, содержащаяся в геле, имеет тот же солевой состав, что и окружающая жидкость (т. е. не наблюдается распределение соли вследствие эффекта Доннана).

[0149] Другой подкласс поглощающих жидкость полимеров, который можно использовать в гидрогелевых материалах, включает в себя N-алкилакриламидные полимеры (например, N-изопропилакриламид (NIPAM)). Соответствующий водный поли-NIPAM гидрогель демонстрирует температуру перехода при около 35°C. Выше этой температуры гидрогель может разрушаться. Механизм обычно является обратимым, и наблюдается исчезновение набухания геля до его исходного коэффициента набухания, когда температура становится комнатной. Это позволяет получать наночастицы с помощью эмульсионной полимеризации (R. Pelton, *Advances in Colloid and Interface Science*, 85, pp. 1-33, (2000)). Установлены характеристики набухания наночастиц поли-NIPAM ниже температуры перехода, и они являются подобными описанным для макрогеля поли-NIPAM и эквивалентными установленным для полиакриламида (т. е. 30-50 г/г) (W. McPhee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 156, pp. 24-30 (1993); и K. Oh, *Journal of Applied Polymer Science, 69, pp. 109-114* (1997)).

[0150] В некоторых вариантах реализации изобретения FAP, используемый для лечения в комбинации с NHE-ингибитором, представляет собой суперпористый гель, который замедляет опорожнение желудка для лечения ожирения (J. Chen, *Journal of Controlled Release*, 65, pp. 73-82 (2000)), или для доставки белков. Также можно использовать SAP на основе полиакрилатов с макропористой структурой. Макропористый SAP и суперпористые гели отличаются тем, что пористая структура остается практически незатронутой в сухом состоянии для суперпористых гелей, но исчезает при высушивании для макропористых SAP. Способы получения различны, хотя оба способа используют вспенивающий агент (например, карбонатную соль, которая образует пузырьки CO_2 в процессе полимеризации). Типичные коэффициенты набухания, SR, суперпористых материалов составляют около 10. Суперпористые гели сохраняют большой объем внутренних пор в сухом состоянии.

[0151] Макропористые гидрогели можно также получать с использованием способа, в котором отделение полимерной фазы вызвано не растворителем. Полимер может представлять собой поли-NIPAM, и используемое вещество, отличное от растворителя, может

представлять собой глюкозу (см., например, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, 69, 23 (2004)) или NaCl (см., например, Cheng et al., Journal of Biomedical Materials Research – Part A, Vol. 67, Issue 1, 1 October 2003, Pages 96–103). Отделение фазы, вызванное наличием NaCl, приводит к увеличению коэффициента набухания. Эти материалы являются предпочтительными, если коэффициент набухания материала, SR, сохраняется в солевом изотоническом растворе, и если гели не разрушаются под нагрузкой. Температура «эксплуатации» должна быть смещена выше температуры тела, например, путем разбавления NIPAM в полимере мономером, лишенным эффекта температуры перехода.

[0152] В некоторых вариантах реализации изобретения поглощающий жидкость полимер может быть выбран из определенных встречающихся в природе полимеров, таких как те, которые содержат углеводные фрагменты. В предпочтительном варианте реализации изобретения такие углевод-содержащие гидрогели являются неусвояемыми, имеют низкую долю растворимого вещества и высокую долю гелеобразующих веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения поглощающий жидкость полимер выбран из ксантана, гуара, веллана, гемицеллюлоз, алкилцеллюлозы, гидроалкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, каррагинана, декстрана, гиалуроновой кислоты и агарозы. В предпочтительном варианте реализации изобретения гелеобразующий полимер представляет собой оболочку семян подорожника. Оболочка семян подорожника (или «исфагула») представляет собой общее название, используемое для нескольких членов рода растений*Plantago*, семенакоторых используются коммерчески для производства растительного клея. Поглощающий жидкость полимер также находится в гелеобразующей части оболочки семян подорожника, т. е. нейтральный сахаридный сополимер арабинозы (25%)и ксилозы (75%), как охарактеризовано в (J. Marlett, *Proceedings of the Nutrition* Society, 62, pp. 2-7-209 (2003); и M. Fischer, *Carbohydrate* Research, 339, 2009–2012 (2004)) и дополнительно описано в патентах США № 6287609; 7026303; 5126150; 5445831; 7014862; 4766004; 4999200, каждый из которых включен в данный документ для всех уместных и подходящих целей, и в безрецептурных препаратах, содержащих оболочки семян подорожника, выпускаемых под торговым названием метамуцил (компания Procter and Gamble). Лекарственная форма, содержащая оболочки семян подорожника, также пригодна для разжевывания, при этом разжевывание приводит

к разрушению таблетки на более мелкие отдельные кусочки до проглатывания, но наблюдается минимальное гелеобразование во рту, и имеет приемлемый вкус и хорошие эстетические свойства, ощущаемые пациентом.

[0153] Лекарственная форма, содержащая оболочки семян подорожника, включает в себя физически дискретные единицы, пригодные в качестве однократных дозировок для людей и других млекопитающих, при этом каждая содержит заранее заданное количество активного вещества (например, гелеобразующего полисахарида), рассчитанное так, чтобы вызвать желаемый терапевтический эффект. Твердые лекарственные формы для перорального применения, которые пригодны для композиций по данному изобретению, включают в себя таблетки, пилюли, капсулы, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки, пастилки, крахмальные капсулы, пеллеты, пластинки и тому подобное.

[0154] В некоторых вариантах реализации изобретения FAP представляет собой частицу полисахарида, причем полисахаридный компонент включает в себя ксилозу и арабинозу. Отношение ксилозы к арабинозе может составлять по меньшей мере около 3: 1 по массе, как описано в патентах США № 6287609; 7026303 и 7014862, каждый из которых включен в данный документ для всех уместных и подходящих целей.

[0155] Поглощающие жидкость полимеры, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с NHE-ингибирующим соединением или фармацевтической композицией, содержащей его. NHE-ингибирующее соединение и FAP также можно вводить с другими агентами, включая описанные под заголовком «Комбинированная терапия», не отклоняясь от объема данного изобретения. Как описано выше, NHE-ингибирующее соединение можно вводить отдельно без использования поглощающего жидкость полимера для устранения симптомов, не вызывая значительной диареи или секреции фекальной жидкости, что требовало бы совместное введение поглощающего жидкость полимера.

[0156] Поглощающие жидкость полимеры, описанные в данном документе, можно выбрать так, что не будет вызвано какое-либо значительное взаимодействие с NHE-ингибирующим соединением или фармацевтической композицией, содержащей его. При использовании в данном документе, «без значительного взаимодействия» обычно означает, что совместное введение полимера FAP не будет в значительной степени изменять (т. е. ни в значительной степени

уменьшать, ни в значительной степени увеличивать) фармакологическое свойство NHE-ингибирующих соединений, вводимых отдельно. Например, FAP, содержащие отрицательно заряженные функциональные группы, такие как карбоксилаты, сульфонаты и тому подобное, могут потенциально взаимодействовать посредством ионных связей с положительно заряженными NHE-ингибирующими соединениями, препятствуя тому, что ингибитор достигнет своей фармакологической мишени. Кроме того, возможно, что форма и расположение функциональных групп в FAP может действовать как элемент молекулярного распознавания и отделять NHE-ингибирующие соединения посредством взаимодействий «гость-хозяин» посредством распознавания конкретных водородных связей и/или гидрофобных областей конкретного ингибитора. Следовательно, в различных вариантах реализации данного изобретения полимер FAP может быть выбран для совместного введения или использования с соединением по данному изобретению, чтобы обеспечивать, что (i) он не взаимодействует посредством ионных связей или не связывается с соединением по данному описанию (с помощью, например, фрагмента, присутствующего в нем, обладающего зарядом, противоположным заряду фрагмента в самом соединении), и/или (ii) он не обладает зарядом и/или структурной конформацией (или формой или расположением), которые делают возможным установление взаимодействия «гость-хозяин» с соединением по данному описанию (с помощью, например, фрагмента, присутствующего в нем, который может действовать как элемент молекулярного распознавания и отделять ингибитор NHE или ингибирующий фрагмент соединения).

D. Дозировка

[0157] Следует отметить, что, как используется в данном документе, «эффективное количество» (или «фармацевтически эффективное количество») соединения, описанного в данном документе, представляет собой количество, которое приводит к полезному клиническому результату при патологическом состоянии, которое подвергают лечению с использованием соединения, по сравнению с отсутствием лечения. Количество вводимого соединения или соединений будет зависеть от степени, тяжести и типа заболевания или патологического состояния, необходимой степени лечения и характеристик высвобождения фармацевтического состава. Оно также будет зависеть от состояния здоровья, роста, массы, возраста, пола субъекта и переносимости им лекарственных средств. Как правило, соединение вводят в течение периода

времени, достаточного для достижения желаемого терапевтического эффекта.

[0158] В вариантах реализации изобретения, в которых в протоколе лечения используют как соединение-ингибитор NHE, так и поглощающий жидкость полимер, NHE-ингибирующее соединение и FAP можно вводить вместе или в «парном режиме», причем два терапевтических средства дозируют и вводят раздельно. Когда NHE-ингибирующее соединение и поглощающий жидкость полимер вводят отдельно, типичная дозировка, вводимая субъекту, нуждающемуся в NHE-ингибирующем соединении, как правило, составляет от около 5 мг в сутки до около 5000 мг в сутки, и в других вариантах реализации изобретения от около 50 мг в сутки до около 1000 мг в сутки. Такие дозировки могут вызывать выведение натрия с калом (и сопутствующих анионов) в количестве от около 10 ммоль до около 250 ммоль в сутки, от около 20 ммоль до около 70 ммоль в сутки или даже от около 30 ммоль до около 60 ммоль в сутки.

[0159] Типичная доза поглощающего жидкость полимера является функцией степени фекальной секреции, вызванной неабсорбируемым NHE-ингибирующим соединением. Как правило, дозу регулируют в соответствии с частотой дефекации и консистенцией каловых масс. Конкретнее, дозу регулируют так, чтобы избежать жидких каловых масс и поддерживать консистенцию каловых масс как «мягкую»или полусформировавшуюся, или сформировавшуюся. Для достижения желаемой консистенции каловых масс и облегчения абдоминальных симптомов у пациентов, типичные интервалы дозировок поглощающих жидкость полимеров, которые вводят в комбинации с NHE-ингибирующим соединением, составляют от около 2 г до около 50 г в сутки, от около 5 г до около 25 г в сутки или даже от около 10 г до около 20 г в сутки. Когда NHE-ингибирующее соединение и FAP вводят по схеме единой дозировки, суточное потребление может составлять от около 2 г до около 50 г в сутки, от около 5 г до около 25 г в сутки или от около 10 г до около 20 г в сутки, при этом массовое отношение NHE-ингибирующего соединения к поглощающему жидкость полимеру составляет от около 1:1000 до 1:10 или даже от около 1:500 до 1:5 или от около 1:100 до 1:5.

[0160] Типичная дозировка практически непроникающего или практически системно небиодоступного NHE-ингибирующего соединения, при использовании отдельно без FAP, может составлять от около 0,2 мг в сутки до около 2 г в сутки или от около 1 мг

до около 1 г в сутки, или от около 5 мг до около 500 мг, или от около 10 мг до около 250 мг в сутки, которую вводят субъекту, нуждающемуся в лечении.

[0161] Частота введения терапевтических средств, описанных в данном документе, может изменяться от одного раза в сутки (QD) до двух раз в сутки (BID) или трех раз в сутки (TID) и т. д., при этом конкретная частота введения изменяется, например, в зависимости от патологического состояния пациента, дозировки и т. д. Например, в случае парного режима, NHE-ингибирующее соединение можно принимать раз в сутки, тогда как поглощающий жидкость полимер можно принимать при каждом приеме пищи (TID). Кроме того, как описано в заявке США № 61/584753, поданной 9 января 2012 г., NHE-ингибирующее соединение вводят два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID), и в более конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение вводят в количестве в интервале 2-200 мг на дозу BID или 2-100 мг на дозу TID. В более конкретных вариантах реализации изобретения NHE-ингибирующее соединение вводят в количестве около 15 мг на дозу, около 30 мг на дозу или около 45 мг на дозу и в более конкретном варианте реализации изобретения 15 мг на дозу, 30 мг на дозу или 45 мг на дозу.

E. Режимы введения

[0162] Практически непроникающие или практически системно небиодоступные NHE-ингибирующие соединения по данному описанию с поглощающими жидкость полимерами или без них, описанные в данном документе, можно вводить любым пригодным способом. Соединение вводят перорально (например, с пищей) в капсулах, суспензиях, таблетках, пилюлях, драже, жидкостях, гелях, сиропах, взвесях и тому подобном. Способы заключения композиций в капсулы (как, например, в покрытия из твердого желатина или циклодекстрана) известны в данной области техники (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Соединения можно вводить субъекту в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем как часть фармацевтической композиции. Состав фармацевтической композиции будет изменяться в соответствии с выбранным способом введения. Пригодные фармацевтические носители могут содержать инертные ингредиенты, которые не взаимодействуют с соединением. Носители являются биосовместимыми, т. е. нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными и лишены других нежелательных реакций в месте

введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают в себя, например, солевой раствор, коммерчески доступные инертные гели или жидкости, дополненные альбумином, метилцеллюлозу или коллагеновую матрицу. Можно использовать стандартные способы получения фармацевтических составов, такие как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

[0163] В других вариантах реализации изобретения NHE-3-ингибирующие соединения можно вводить системно. В одном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению вводят системно для ингибирования NHE-3 в почке. Не связываясь какой-либо конкретной теорией, непроникающие NHE-ингибирующие соединения (например, ингибиторы NHE-3, -2 и/или -8) по данному изобретению можно также вводить парентерально, путем внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции или инфузии для ингибирования NHE3 в почке. NHE3 экспрессируется в больших количествах на апикальной поверхности проксимального канальца почки и связывает реабсорбцию Na в полости с секрецией внутриклеточных протонов. Поскольку NHE3отвечает за приблизительно 60-80% реабсорбции натрия в почке, предполагают, что ингибирование NHE может позволить удалить значительные количества жидкости и натрия в организме для предотвращения отека и устранения симптомов застойной сердечной недостаточности. Этот эффект может достигаться путем ингибирования NHE в сочетании с другими диуретиками, особенно петлевыми диуретиками, такими как фуросемид, для ингибирования тубуло-гломерулярной обратной связи. Дополнительно, поскольку реабсорбция натрия посредством NHE3 в проксимальных канальцах отвечает за большую часть энергетической потребности клетки проксимального канальца, предполагают, что ингибирование NHE в почке может быть полезным за счет уменьшения потребности в энергии и защиты клеток проксимальных канальцев в условиях уменьшенной доступности энергии для проксимального канальца, таких как те, которые возникают при гипоксии почек, как, например, ишемически-реперфузионном повреждении почек, возникающем вследствие острого повреждения почек.

[0164] Фармацевтические препараты для перорального использования могут быть получены путем объединения соединения по данному описанию с твердым вспомогательным веществом, необязательно размалывания полученной смеси и получения смеси

гранул после добавления пригодных вспомогательных веществ, если необходимо, для получения таблеток или ядер драже. Пригодные вспомогательные вещества представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон (ПВП). Если необходимо, можно добавлять вещества для улучшения распадаемости, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0165] Ядра драже получают с пригодными покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и пригодные органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять в покрытия таблеток или драже для идентификации или характеризации различных комбинаций доз активного соединения.

[0166] Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают в себя твердые капсулы из двух частей, выполненные из пригодного материала, такого как желатин, а также мягкие закрытые капсулы, выполненные из пригодного материала, например, желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы из двух частей могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителями, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения можно растворять или суспендировать в пригодных жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Дополнительно, можно добавлять стабилизаторы. Все препараты для перорального введения должны быть в дозировках, пригодных для такого введения.

[0167] Также необходимо понимать, что некоторые соединения по описанию, могут быть получены в виде различных стереоизомеров (например, диастереомеров и энантиомеров) или в виде изотопов, и что изобретение включает в себя все изомерные формы,

рацемические смеси и изотопы описанных соединений и способ лечения субъекта с помощью как чистых изомеров, так и их смесей, включая рацемические смеси, а также изотопы. Стереоизомеры можно отделять и выделять с использованием любого пригодного метода, такого как хроматография.

F. Отсроченное высвобождение

[0168] Белки NHE демонстрируют значительное многообразие характеристик экспрессии в тканях, мембранной локализации и функциональных ролей. (См., например, *The sodium-hydrogen exchanger – From molecule To Its Role In Disease*, Karmazyn, M., Avkiran, M., and Fliegel, L., eds., Kluwer Academics (2003).)

[0169] У млекопитающих описано девять отдельных генов NHE (с NHE-1 по -9). Из этих девяти пять (с NHE-1 по -5) преимущественно активны в цитоплазматической мембране, тогда как NHE-6, -7 и -9 расположены главным образом во внутриклеточном пространстве.

[0170] NHE-1 экспрессируется повсеместно и отвечает главным образом за восстановление стационарного внутриклеточного значения pH после цитоплазматического подкисления и поддержание объема клеток. Недавно полученные результаты показывают, что NHE-1 является ключевым для функционирования и жизнеобеспечения органа (например, мыши с нокаутированным геном NHE-1 демонстрируют аномалии опорно-двигательной системы, подобные эпилептическим припадки и значительную смертность до отлучки от матери).

[0171] В отличие от NHE-1, который экспрессируется на базолатеральной части нефронов и эпителиальных клеток пищеварительного тракта, NHE-2 по -4 главным образом экспрессируются на апикальной части эпителия почки и желудочно-кишечного тракта. Различные факты демонстрируют, что NHE-3 представляет собой главный влияющий фактор реабсорбции объемного Na^+ и жидкости в почках за счет проксимальных канальцев. Связанная секреция H^+ за счет NHE-3 в просвет почечных канальцев также является существенной для около 2/3 почечной реабсорбции $HCO3^-$. Полное нарушение функции NHE-3 у мышей вызывает резкое сокращение реабсорбции $HCO3^-$, Na^+ и жидкости в почке, что неуклонно связано с гиповолемией и ацидозом.

[0172] В одном варианте реализации изобретения предполагается, что соединения по описанию нацелены на апикальные антипортеры NHE (например, NHE-3, NHE-2 и NHE-8) без

существенной проницаемости через слой эпителиальных клеток пищеварительного тракта и/или без существенной активности по отношению к NHE, которые не расположены в основном в ЖКТ. Данное изобретение обеспечивает способ селективного ингибирования апикальных антипортеров NHE в ЖКТ и обеспечения желаемого эффекта ингибирования абсорбции соли и жидкости для коррекции аномального гомеостаза жидкости, приводящего к состояниям запора. Вследствие отсутствия у них системного воздействия указанные соединения не оказывают мешающего влияния на другие ключевые физиологические роли NHE, представленные выше. Например, ожидается, что соединения по описанию будут лечить запор у пациентов, нуждающихся в этом, не проявляя нежелательные системные эффекты, такие как, например, утрата соли или потеря гидрокарбоната, приводящие к гипонатриемии и ацидозу, помимо других расстройств.

[0173] В другом варианте реализации изобретения соединения по описанию доставляют в тонкий кишечник без или со слабым взаимодействием с верхними отделами ЖКТ, такими как желудочный отдел и двенадцатиперстная кишка. Заявители установили, что раннее высвобождение соединений в желудке или двенадцатиперстной кишке может иметь неблагоприятное действие на желудочную секрецию или секрецию гидрокарбоната (также называемую «гидрокарбонатный сброс»). В этом варианте реализации изобретения соединения разрабатывают так, чтобы они высвобождались в активной форме после двенадцатиперстной кишки. Это можно осуществлять или с помощью пролекарства, или с помощью конкретных систем доставки лекарственных средств.

[0174] При использовании в данном документе, понимают, что «пролекарство» относится к модифицированной форме соединений, подробно описанных в данном документе, которая является неактивной (или значительно менее активной) в верхних отделах ЖКТ, но после введения метаболизируются in vivo в активный метаболит после прохождения, например, двенадцатиперстной кишки. Таким образом, при использовании пролекарства активность NHE-ингибирующего соединения может быть маскирована с помощью временной защитной группы, которая высвобождается после того, как соединение пройдет через желаемый желудочный отдел. Например, ацилирование или алкилирование необходимых гуанидильных функциональных групп NHE-ингибирующего соединения будет делать его биохимически неактивным; однако, расщепление

этих функциональных групп кишечными амидазами, эстеразами, фосфатазами и тому подобным, а также ферментами, присутствующими в толстокишечной флоре, будет высвобождать активное исходное соединение. Пролекарства можно разрабатывать так, чтобы использовать относительную экспрессию и локализацию таких ферментов I фазы метаболизма путем тщательной оптимизации структуры пролекарства для распознавания конкретных ферментов. В качестве примера противовоспалительный агент сульфасалазин превращается в 5-аминосалицилат в толстом кишечнике путем восстановления диазо-связи кишечными бактериями.

[0175] В подходе доставки лекарственных средств NHE-ингибирующие соединения по описанию вводят в состав некоторых фармацевтических композиций для перорального введения, которые высвобождают активный компонент в целевые участки ЖКТ, т. е. тощую кишку, подвздошную кишку или толстую кишку, дистальную часть подвздошной кишки и толстую кишку или толстую кишку.

[0176] Применимы способы, известные специалистам в данной области техники. (См., например, Kumar, P. and Mishra, B., Colon Targeted Drug Delivery Systems - An Overview, *Curr. Drug Deliv.*, 2008, *5* (3), 186-198; Jain, S. K. and Jain, A., Target-specific Drug Release to the Colon., *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2008, *5* (5), 483-498; Yang, L., Biorelevant Dissolution Testing of Colon-Specific Delivery Systems Activated by Colonic Microflora, *J. Control Release*, 2008, *125* (2), 77-86; Siepmann, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; and Bodmeier, R., Polymer Blends for Controlled Release Coatings, *J. Control Release* 2008, *125* (1), 1-15; Patel, M.; Shah, T.; and Amin, A., Therapeutic Opportunities in Colon-Specific Drug-Delivery Systems, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 2007, *24* (2), 147-202; Jain, A.; Gupta, Y.; Jain, S. K., Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-specific Drug Delivery to the Colon., *J. Pharm. Sci.*, 2007, *10* (1), 86-128; Van den, M. G., Colon Drug Delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2006, *3* (1), 111-125; Basit, A. W., Advances in Colonic Drug Delivery, *Drugs* 2005, *65* (14), 1991-2007; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Polysaccharides for Colon-Targeted Drug Delivery, *Drug Deliv.* 2004, *11* (2), 129-148; Shareef, M. A.; Khar, R. K.; Ahuja, A.; Ahmad, F. J.; and Raghava, S., Colonic Drug Delivery: An Updated Review, *AAPS Pharm. Sci.* 2003, *5* (2), E17; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted

Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Sci.* 2003, *6* (1), 33-66; и Sinha, V. R.; Kumria, R., Colonic Drug Delivery: Prodrug Approach, *Pharm. Res.* 2001, *18* (5), 557-564. Как правило, активный фармацевтический ингредиент (АФИ) содержится в таблетке/капсуле, разработанной так, чтобы высвобождать указанный АФИ как функцию окружения (например, pH, ферментативная активность, температура и т. д.) или как функцию времени. Один пример этого подхода представляет собой Eudracol™ (Pharma Polymers Business Line, Degussa's Specialty Acrylics Business Unit), причем содержащее АФИ ядро таблетки покрыто слоями различных полимерных покрытий с определенными профилями растворения. Первый слой обеспечивает то, что таблетка пройдет через желудок в неизменном виде, так что сможет продвигаться в тонком кишечнике. Изменение кислотной среды желудка на щелочную среду в тонком кишечнике инициирует высвобождение защитного внешнего слоя. По мере прохождения по толстой кишке следующий слой становится проницаемым за счет щелочности кишечной жидкости. Это дает возможность жидкости проникать во внутренний слой и высвобождать активный ингредиент, который диффундирует из ядра во вне, где он может абсорбироваться стенкой кишечника. Без отклонения от объема данного изобретения подразумеваются другие способы.

[0177] В другом примере фармацевтические композиции по изобретению можно использовать с носителями лекарственных средств, включая пектин и галактоманнан, полисахариды, оба из которых способны к разложению толстокишечными бактериальными ферментами. (См., например, патент США № 6413494, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех уместных и подходящих целей.) Хотя пектин или галактоманнан, при использовании отдельно в качестве носителя лекарственного средства, легко растворимы в моделируемом желудочном соке и моделируемой кишечной жидкости, смесь этих двух полисахаридов, полученная при pH около 7 или выше, дает прочный, эластичный и нерастворимый гель, который не растворяется или не распадается в моделируемом желудочном соке или кишечной жидкости, таким образом защищая лекарственные средства, покрытые смесью, от высвобождения в верхнем отделе ЖКТ. Когда смесь пектина и галактоманнана поступает в толстую кишку, она быстро деградирует путем синергетического действия толстокишечных бактериальных ферментов. Еще в одном аспекте

изобретения композиции по изобретению можно использовать с фармацевтической матрицей комплекса желатина и анионного полисахарида (например, пектинат, пектат, альгинат, хондроитина сульфат, полигалактуроновая кислота, трагакантовая камедь, аравийская камедь и их смесь), которая способна разлагаться при действии толстокишечных ферментов (патент США № 6319518).

[0178] В других вариантах реализации изобретения поглощающие жидкость полимеры, которые вводят в соответствии со способами лечения по данному описанию, помещают в состав для получения приемлемых/приятных органолептических свойств, таких как консистенция, вкус, и/или для избегания преждевременного набухания/гелеобразования во рту и в пищеводе и вызывания асфиксии или заложенности. Состав может быть разработан таким образом, чтобы обеспечить полную гидратацию и набухание FAP в ЖКТ и избежать образования крупных комков. Лекарственные формы FAP для перорального применения могут принимать различные формы, включая, например, порошки, грануляты, таблетки, пластинки, печенье и тому подобное, или доставляться в тонкий кишечник без или с незначительным взаимодействием в верхних отделах ЖКТ, таких как отдел желудка и двенадцатиперстная кишка.

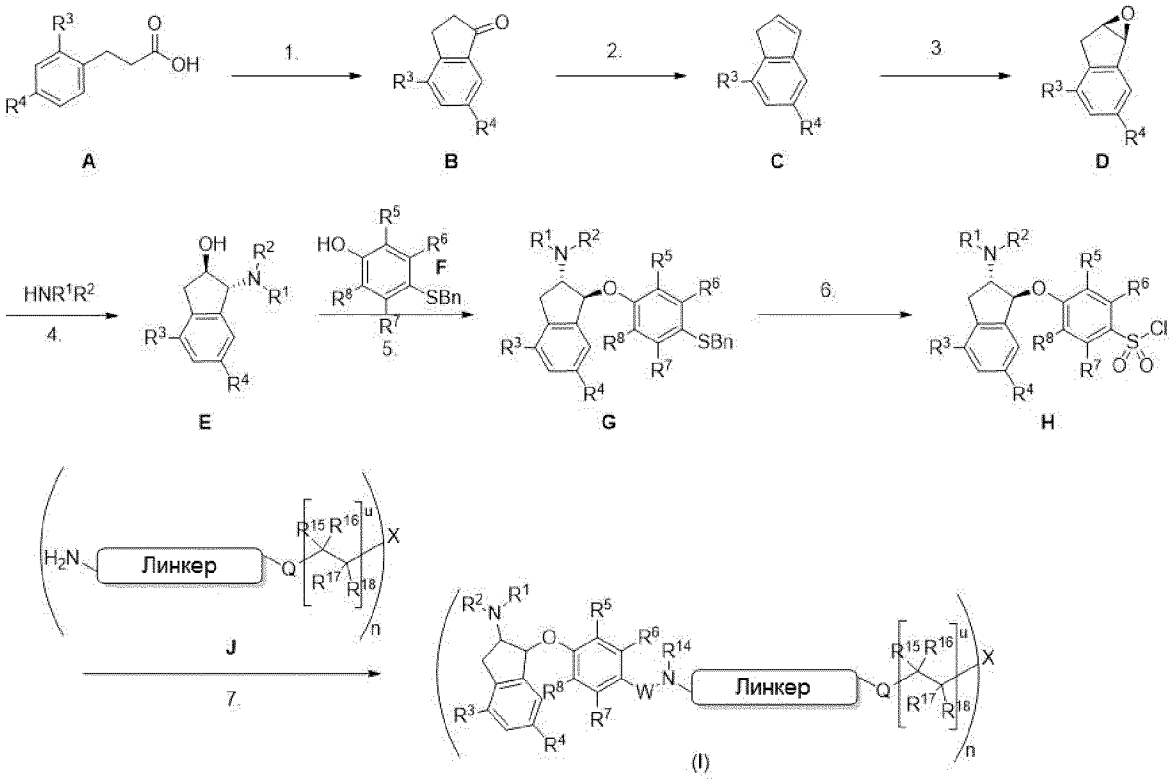
[0179] Вышеописанные подходы или способы являются только некоторыми из многих способов, сообщенных для селективной доставки активного соединения в нижние отделы кишечника, и следовательно, их не следует рассматривать как ограничивающие или задающие пределы объему изобретения.

IV. Получение соединений

[0180] Следующие реакционные схемы I–IV иллюстрируют способы получения соединений по данному изобретению, т. е. соединений Формулы (I). Понятно, что специалист в данной области техники может быть способен получить эти соединения по аналогичным методикам или путем объединения других методик, известных специалисту в данной области техники. Также понятно, что специалист в данной области техники будет способен получить способом, аналогичным описанному ниже, другие соединения Формулы (I), которые конкретно не представлены ниже, путем использования подходящих исходных компонентов и модификации параметров синтеза необходимым образом. Соединения, описанные в данном документе, можно получать из коммерчески доступных исходных веществ или синтезировать с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных способов. В общем, исходные

компоненты можно получить из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA и т. д., или синтезировать в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники (см., например, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получить, как описано в данном изобретении. Общие синтетические схемы прекурсоров, промежуточных соединений и конечных продуктов, показанные ниже, являются только иллюстрациями способов получения. Понятно, что различные радикалы (например, R^1, R^2, R^3, R^4 и т. д.), прикрепленные к каждой родовой или субродовой формуле в схемах ниже, будут представлять соответствующие позиционные радикалы в соединениях общей Формулы I и I', описанных выше. Другими словами в схемах ниже только положение радикала в структуре будет иметь значение при интерпретации синтетической схемы, а не его тип. Например, радикалы R^1, R^2 и R^3 можно использовать взаимозаменяемо от одной схемы к другой не обязательно с одинаковыми значениями. Только их положение в общей структуре I и I' будет определять их фактические заместители для синтеза.

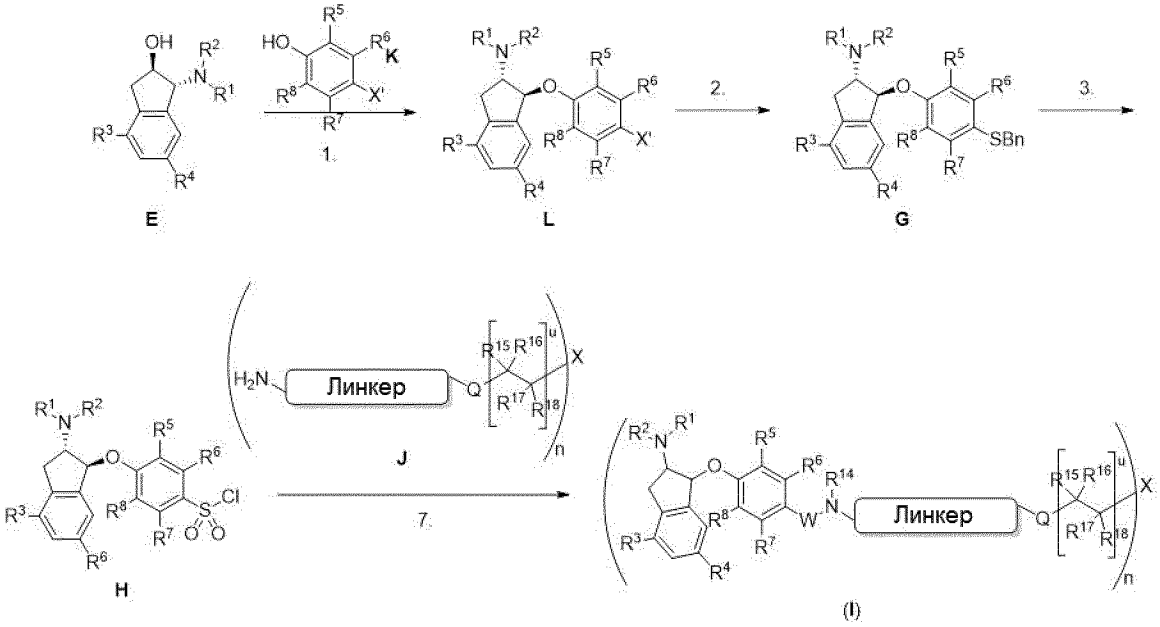
Общая реакционная схема I



[0181] Обращаясь к Общей реакционной схеме I, подходящую гидрокоричную кислоту A, инданон B или инден C можно приобрести

коммерчески или синтезировать в соответствии с методиками, известными в данной области техники, и превратить в энантиочистый эпоксид D в условиях эпоксидирования по Якобсену. Полученные хиральные соединения (можно использовать любой энантиомер) затем приводят в контакт с амином HNR2R3 (где R2 и R3 являются такими, как определено ранее) для получения аминоинданола E. Дальнейшая реакция с фенолом F облегчается или путем образования мезилата или другого активированного промежуточного соединения E, или посредством активации с использованием трифенилфосфина и азодикарбоксилата, такого как диизопропилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, или тому подобного, что дает перегруппированный аминоинданол G. Окисление и хлорирование достигаются посредством использования хлорирующих реагентов, таких как N-хлорсукцинимид, что обеспечивает сульфонилхлорид H. Существуют многочисленные способы получения гомодимеров соединений (I), включая реакцию H с аминными димерами J.

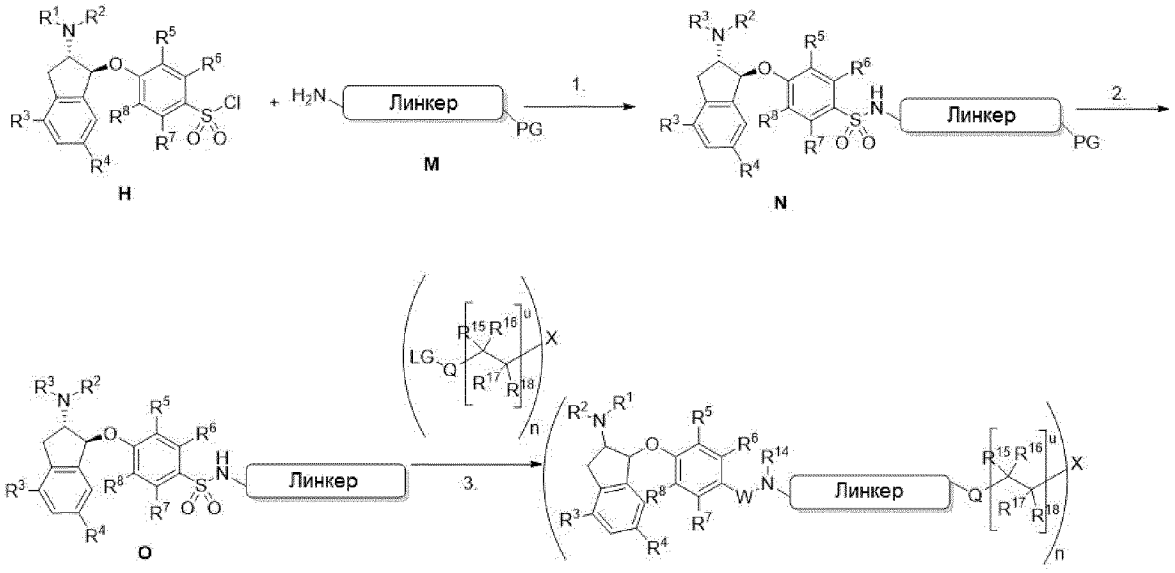
Общая реакционная схема II



[0182] Соединения Формулы (I) можно также получать в соответствии с Общей реакционной схемой II. Аминоинданолы E, полученные ранее, приводят в контакт с фенолами K (доступны коммерчески или синтетически по стандартным методикам, где X' = бром или йод) с использованием условий, описанных в Общей реакционной схеме I, обеспечивающих продукт простой эфир L. Превращение галогенида в тиоэфир G осуществляют посредством палладий-опосредованного сочетания с бензилмеркаптаном.

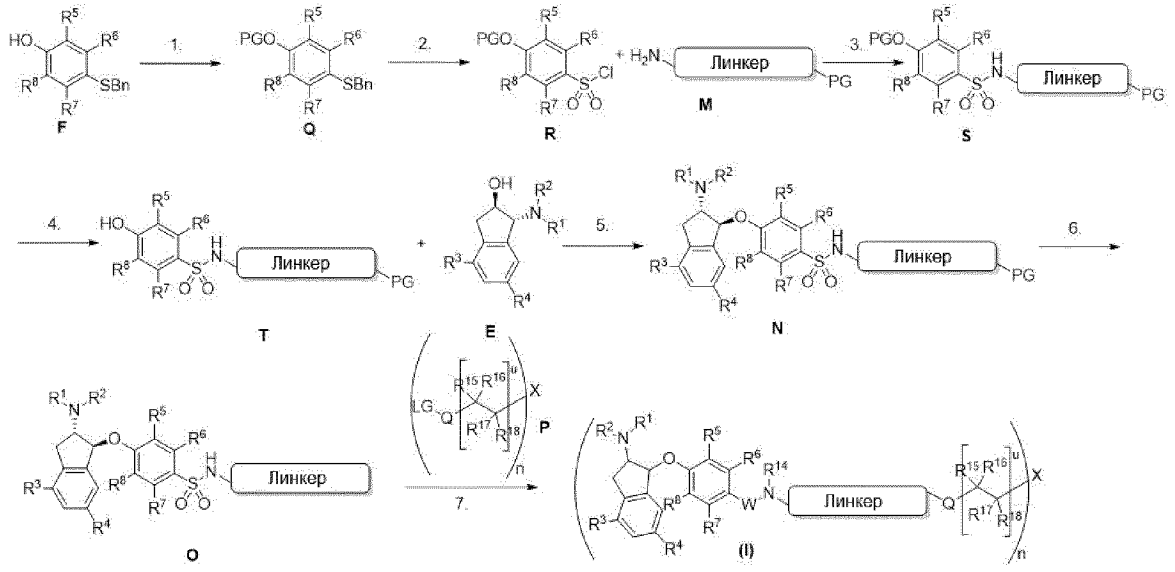
Дальнейшее превращение в соединения структуры (I) осуществляют, как описано в Общей реакционной схеме I.

Общая реакционная схема III



[0183] Соединения Формулы (I) также получают в соответствии с Общей реакционной схемой III. Исходя из сульфонилхлорида H, продукты сульфонамиды N образуются по реакции с амином M, где Y (с защитной группой «PG», в случае когда Y представляет собой первичный или вторичный амин) представляет собой защищенную или маскированную аминную функциональную группу или другую функциональную группу. Последующее удаление защитной группы обеспечивает сульфонамидный мономер O, а дальнейшая димеризация с бифункциональным «X» фрагментом P дает соединения структуры (I).

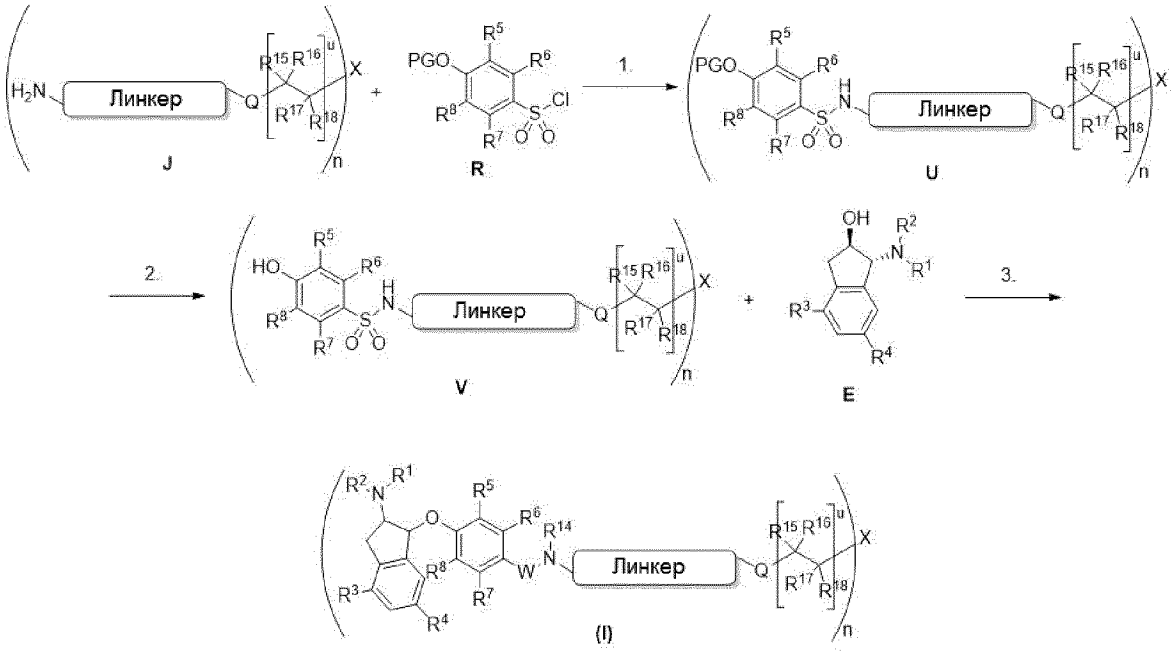
Общая реакционная схема IV



[0184] Соединения Формулы (**I**) можно также получать в соответствии с Общей реакционной схемой IV. Фенолы **F** защищены с

получением тиоэфиров **Q**, которые затем окисляют до сульфонилхлорида **R** с использованием таких реагентов, как *N*-хлорсукцинимид в уксусной кислоте. Затем эти сульфонилхлориды **R** можно сочетать с аминами **M** с получением различным образом защищенных производных **S**. Депротонирование дает фенол **T**, который затем приводят в контакт с **E**, который активируют или путем образования мезилата или другого активированного промежуточного соединения **E**, или посредством использования трифенилфосфина и азадикарбоксилата, такого как диизопропилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат, или тому подобного, что дает перегруппированный аминоинданол **N**. С промежуточного соединения снимают защиту с получением мономера **O** с последующим образованием димера с ядром **P** с уходящими группами, что дает соединения структуры (**I**).

Общая реакционная схема V



[0185] Подобно Общей реакционной схеме IV, соединения Формулы (**I**) можно получить по реакции с полностью димеризованным фенольным партнером реакции сочетания. Реакция димерных аминов **J** с сульфонилхлоридами **R** может давать димер **U** при стандартных условиях с мягкими основаниями, такими как пиридин или триметиламин. Удаление защитных групп дает фенол **V**. Промежуточное соединение **E** активируется или путем образования мезилата, или с использованием трифенилфосфина и азодикарбоксилата, такого как диизопропилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат, или тому подобного, с последующим приведением в контакт с фенолом V, что

обеспечивает перегруппированные конечные соединения структуры (**I**).

[0186] Принимая во внимание Общие реакционные схемы I–IV, типичные карбоксилатные активационные реагенты включаютв себя DCC, EDCI, HATU, оксалилхлорид, тионилхлорид и тому подобное. Типичные основания включают в себя TEA, DIEA, пиридин, K_2CO_3, NaH и тому подобное. Типичные катализаторы ацилирования включают в себя HOBt, HOAt, 4-диметиламинопиридин и тому подобное. Типичные катализаторы гидрирования включают в себя палладий на угле, родий на угле, платину на угле, никель Ренея и тому подобное.

[0187] Специалист в данной области техники поймет, что возможны вариации в порядке стадий и реагентов, обсуждаемых в отношении реакционных схем. Методология получения соединений Формулы (I)описана более подробно в следующих неограничивающих иллюстративных схемах.

[0188] Также специалистам в данной области техники необходимо учитывать, что в способе, описанном в данном документе, функциональные группы промежуточных соединений, возможно, необходимо защищать пригодными защитными группами. Такие функциональные группы включают в себя гидрокси, амино, меркапто и карбоксильную. Пригодные защитные группы для гидрокси включают в себя триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*–бутилдиметилсилил, *трет*–бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и тому подобное. Пригодные защитные группы для амино, амидино и гуанидино включают в себя *трет*–бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трифторацетил и тому подобное. Пригодные защитные группы для карбоксильной группы включают в себя алкильные, арильные или арилалкильные сложные эфиры. Защитные группы можно добавлять или удалять в соответствии со стандартными методиками, которые известны специалисту в данной области техники и описаны в данном документе. Использование защитных групп подробно описано в Green, T. W. and P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Как необходимо учитывать специалисту в данной области техники, защитная группа может также представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга, смола Ринка или смола 2–хлортритил–хлорид.

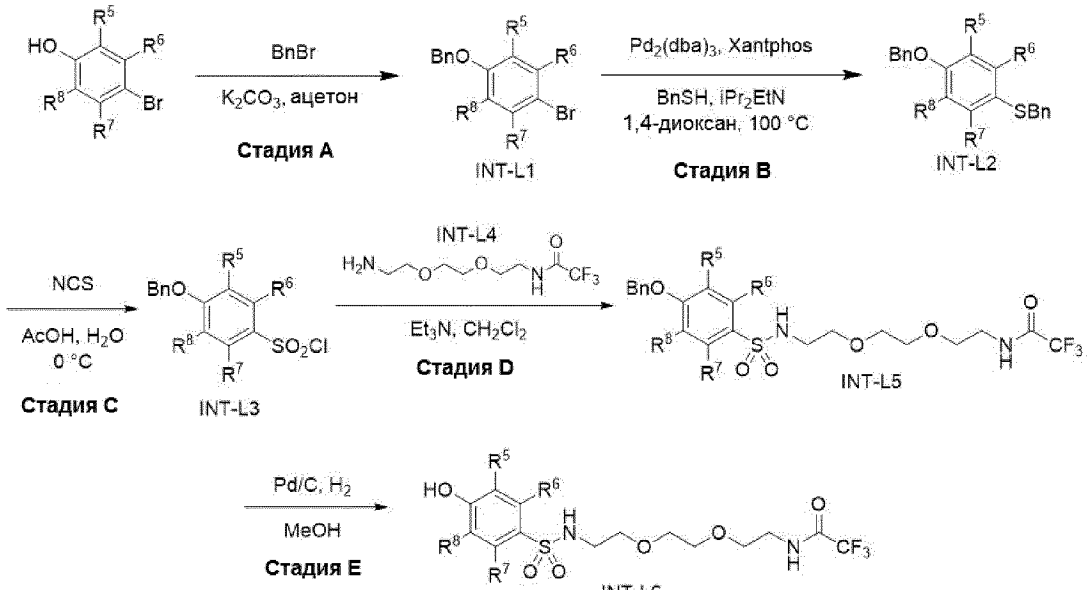
[0189] Также специалистам в данной области техники необходимо учитывать, что хотя такие защищенные производные соединений по данному изобретению могут не обладать

фармакологической активностью как таковой, их можно вводить млекопитающему, а затем они будут метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению, которые являются фармокологически активными. Такие производные, следовательно, можно описать как «пролекарства». Все пролекарства соединений по данному изобретению включены в объем изобретения.

[0190] Следующие неограничивающие примеры представлены для дополнительной иллюстрации данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

I Общая схема синтеза линкеров



[0191] **Стадия A:** В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали необходимый замещенный бромфенол (1 экв.), ацетон (0,45 М), карбонат калия (5 экв.) и бензилбромид (2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл H_2O. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира, что давало требуемые бензилэфиры INT-L1.

[0192] **Стадия B:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азотом, помещалибензилэфир INT-L1 (1 экв.), 1,4-диоксан (0,16 М), *N*,*N*-диизопропилэтиламин (2 экв.), бензилмеркаптан (2 экв.), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (0,05 экв.) и Xantphos (0,10 экв.). Полученный

раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Полученную суспензию концентрировали под вакуумом и разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира, что давало требуемые тиоэфиры INT-L2.

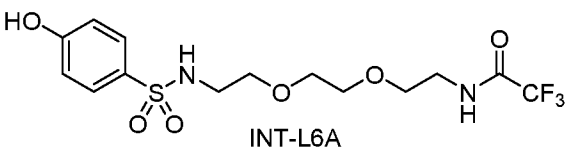
[0193] **Стадия C:** В круглодонную колбу добавляли тиоэфир INT-L2 (1 экв.), уксусную кислоту (0,25 М) и воду (3 экв.). Затем несколькими порциями добавляли *N*-хлорсукцинимид (NCS, 5 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом и разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира, что давало сульфонилхлорид INT-L3.

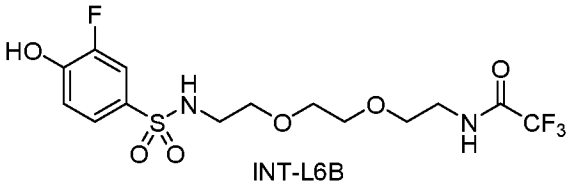
[0194] **Стадия D:** В круглодонную колбу помещали сульфонилхлорид INT-L3 (1 экв.), CH_2Cl_2 (0,2 М), триэтиламин (5 экв.) и *N*-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-2,2,2-трифторацетамид (INT-L4, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли H_2O. Полученную взвесь экстрагировали CH_2Cl_2 и органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (30: 1), что давало сульфонамид INT-L5.

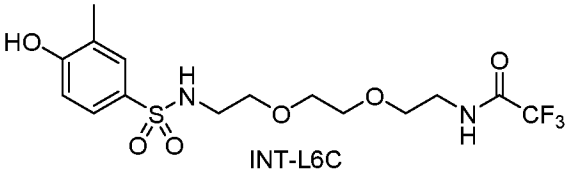
[0195] **Стадия E:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью H_2, добавляли сульфонамид INT-L5 (1 экв.), метанол (0,1 М) и палладий на угле (~10-20%). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в

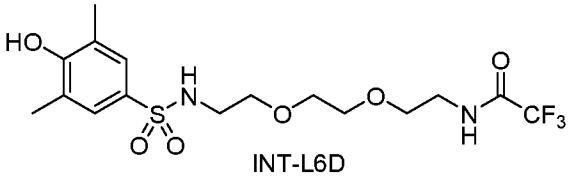
колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало требуемый фенол INT-L6.

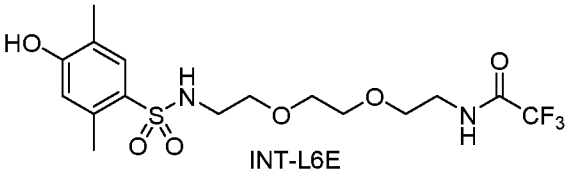
[0196] Следующие промежуточные соединения были получены с применением вышеуказанных методик к соответствующему фенолу:

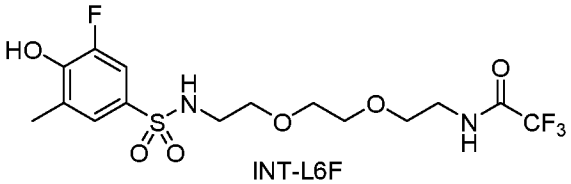

INT-L6A

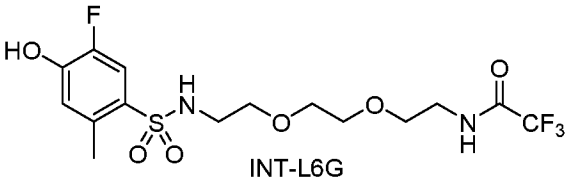

INT-L6B

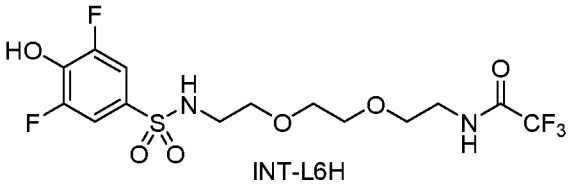

INT-L6C

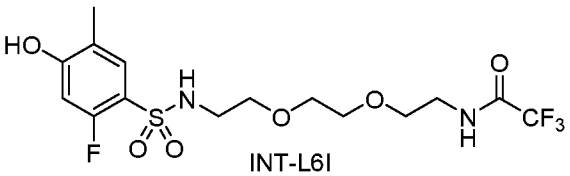

INT-L6D

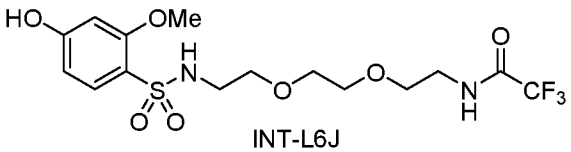

INT-L6E

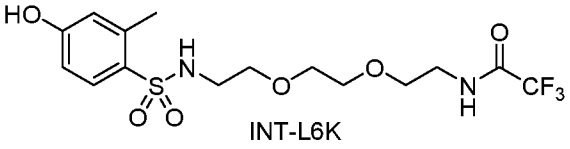

INT-L6F

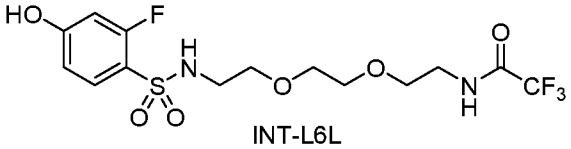

INT-L6G


INT-L6H


INT-L6I

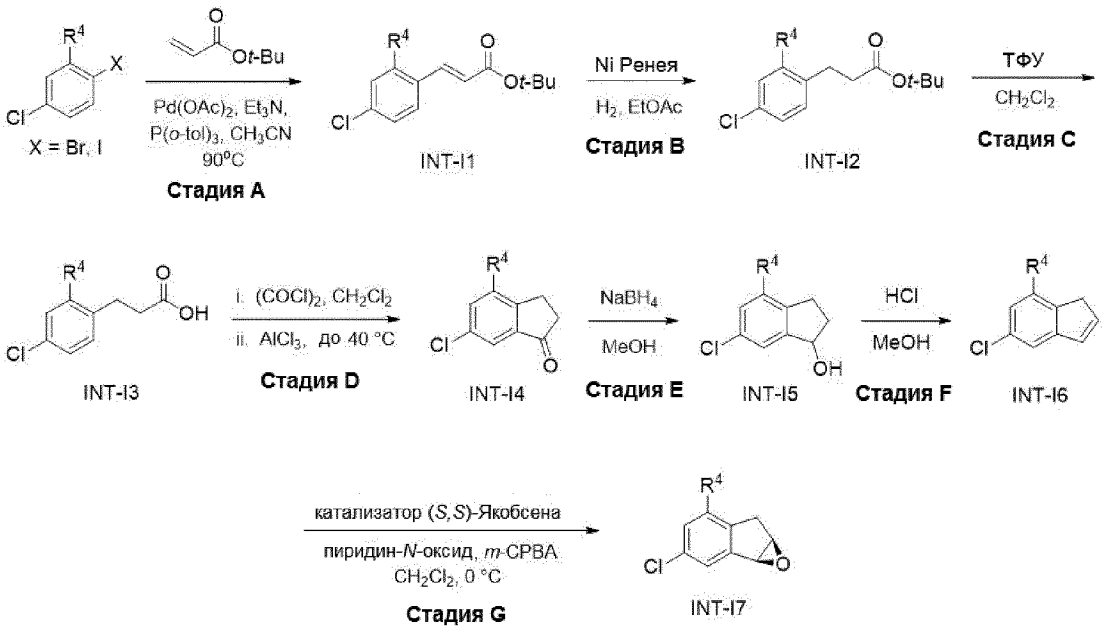

INT-L6J


INT-L6K


INT-L6L

Общая схема синтеза эпоксида индана

[0197]



[0198] **Стадия A:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали требуемый R^4-замещенный бромид/йодид (1 экв.), CH_3CN (0,25 М), *трет*-бутил-проп-2-еноат (экв.), диизопропилэтиламин (3 экв.), $P(o\text{-tol})_3$ (0,20 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 95 °C. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученную взвесьразбавляли водой и экстрагировали 3 x CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 500), что давало циннамат INT-I1.

[0199] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали циннамат INT-I1 (1 экв.), этилацетат (0,1 М) и Ni Ренея. Колбу продували и заполняли $H_{2(г)}$, повторяли три раза, оставляя положительное давление H_2. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало гидроциннамат INT-I2.

[0200] **Стадия C:** В круглодонную колбу добавляли гидроциннамат INT-I2 (1 экв.) и 2: 1 CH_2Cl_2: ТФУ (0,4 М). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (0-10%). Собранные фракции

объединяли и концентрировали под вакуумом, что давало гидрокоричную кислоту INT-I3.

[0201] **Стадия D:** В 3-горлую круглодонную колбу помещали гидрокоричную кислоту INT-I3 (1 экв.) и CH_2Cl_2 (0,4 М). Реакционную взвесь охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали $(COCl)_2$ (2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под вакуумом. В 3-горлую круглодонную колбу добавляли $AlCl_3$ (2 экв.) и CH_2Cl_2 (0,4 М). Продукт с первой стадии растворяли в CH_2Cl_2 и по каплям добавляли в эту взвесь $AlCl_3$. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 40°C на масляной бане. Реакционную смесь затем гасили добавлением 2 н. $HCl_{(водн)}$. Полученный раствор экстрагировали 3 х CH_2Cl_2 и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (0-1: 10). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, что давало инданон INT-I4.

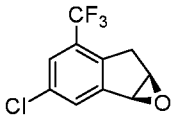
[0202] **Стадия E:** В круглодонную колбу помещали инданон INT-I4 (1 экв.), метанол (0,7 М) и $NaBH_4$ (2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл воды и экстрагировали 3 х CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 3 раза насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало инданол INT-I5.

[0203] **Стадия F:** В круглодонную колбу добавляли инданол INT-I5 (1 экв.), метанол (0,5 М) и HCl (половина объема метанола). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили метанолом и концентрировали под вакуумом. Полученную взвесь экстрагировали 3 раза*н*-гексаном и органические слои объединяли. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием *н*-гексана, что давало инден INT-I6.

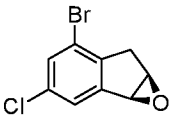
[0204] **Стадия G:** В 3-горлую круглодонную колбу помещали инден INT-I6 (1 экв.), CH_2Cl_2 (0,08М, сушили над сульфатом магния), пиридин-*N*-оксид (раствор 5 экв. в CH_2Cl_2, высушенный над сульфатом магния) и (*S*,*S*)-катализатор Якобсена (0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при 0°C с последующим добавлением *m*-CPBA (2 экв.) порциями при 0 °C.

Полученную взвесь перемешивали еще в течение 1 ч при 0 °C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления гидроксида натрия (3 $M_{(водн)}$, приблизительно 13 экв.). Полученную взвесь промывали 1 раз H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 30–1: 15), что давало эпоксид INT-I7.

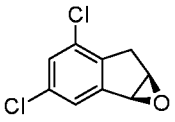
[0205] Следующие промежуточные соединения получали путем применения вышеуказанных методик к соответствующим исходным арильным соединениям (исходные вещества на различных стадиях этой последовательности коммерчески доступны):



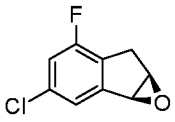
INT-I7A



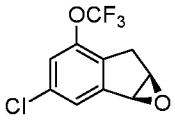
INT-I7B



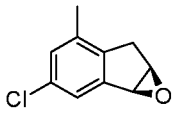
INT-I7C



INT-I7D

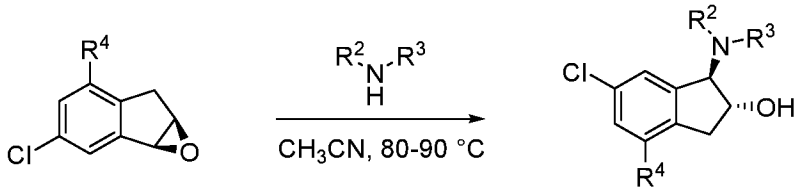


INT-I7E



INT-I7F

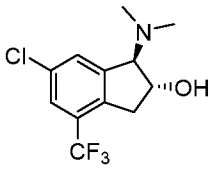
Общая схема синтеза аминоинданола

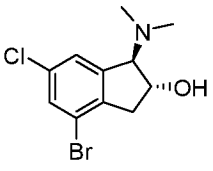


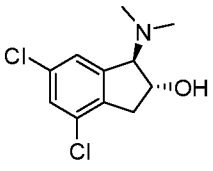
INT-I7 INT-I8

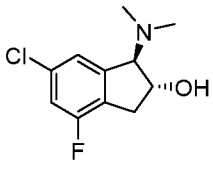
[0206] В круглодонную колбу помещали эпоксид INT-I7 (1 экв.), необходимый амин R^2R^3NH (2 экв.) и CH_3CN (0,16 М). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 3–1: 2), что давало аминоинданол INT-I8.

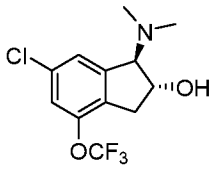
[0207] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным эпоксидам и аминам:

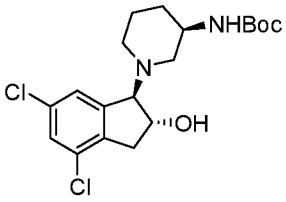

INT-I8A

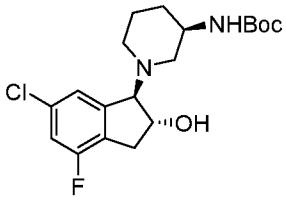

INT-I8B

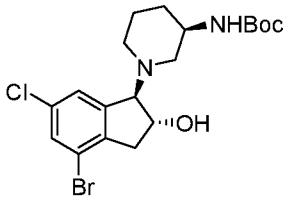

INT-I8C

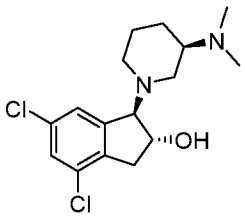

INT-I8D

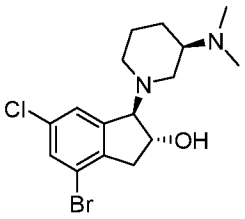

INT-I8E

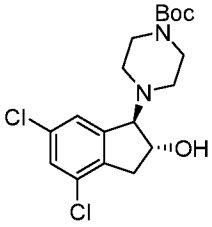

INT-I8F

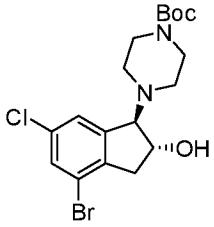

INT-I8G


INT-I8H


INT-I8J

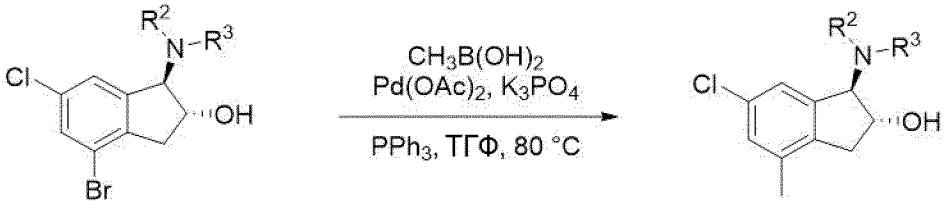

INT-I8K


INT-I8L


INT-I8M

Последующие замещения аминоинданолов

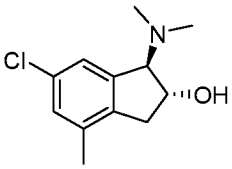
Схема 1:



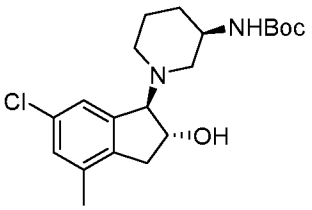
INT-I8B,H,K,M INT-I9

[0208] В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, добавляли бромид INT-I8 (1 экв.), $CH_3B(OH)_2$ (1,5 экв.), PPh_3 (0,10 экв.), K_3PO_4 (4 экв.), тетрагидрофуран (0,3 М) и $Pd(OAc)_2$ (0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 °C. Реакционную смесь затем гасили добавлением H_2O и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, что давало 4-метил-замещенные аминоинданолы INT-I9.

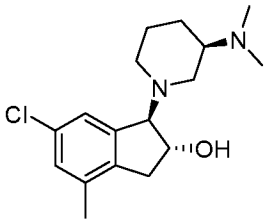
[0209] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным 4-бромаминоинданолам:



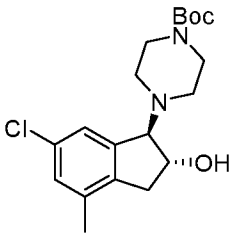
INT-I9A



INT-I9B

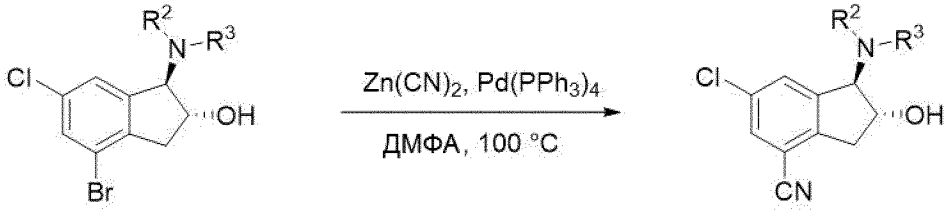


INT-I9C



INT-I9D

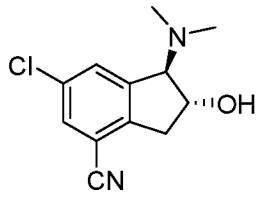
Схема 2:



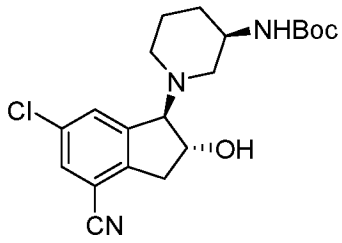
INT-I8B,H,K,M INT-I10

[0210] В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 4-бромаминоинданол INT-I8 (1 экв.), $Zn(CN)_2$ (0,60 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 экв.) и NMP (ДМФА на схеме) (0,4 М). Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. Реакционную взвесь охлаждали и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 3 раза насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало 4-циано-замещенные аминоинданолы INT-I10.

[0211] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным 4-бромаминоинданолам:

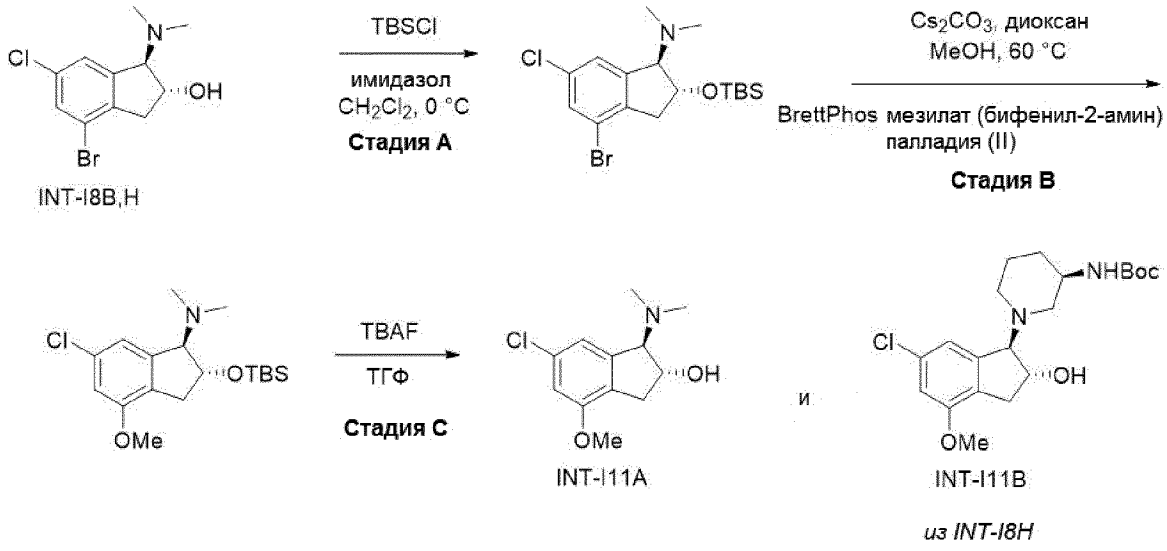


INT-I10A



INT-I10B

Схема 3:

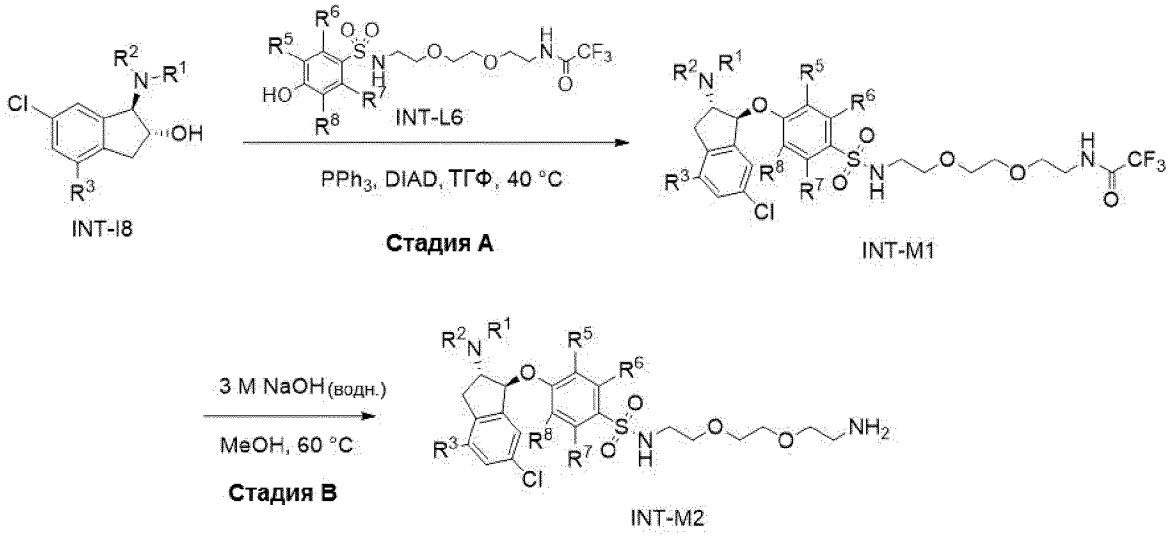


[0212] **Стадия A:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 4-бромаминоинданол INT-I8B (или INT-I8H) (1 экв.), CH_2Cl_2 (0,25 М) и имидазол (3 экв.). Затем добавляли TBSCl (1,5 экв.) несколькими порциями при 0 °C. Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O и 3 раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, 1 раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/10), что давало TBS-защищенные промежуточные соединения.

[0213] **Стадия B:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали TBS-защищенный аминоинданол (1 экв.), Cs_2CO_3 (3 экв.) и метанол (8 экв.). Добавляли раствор предварительного катализатора BrettPhos 3-го поколения (0,05 экв.) в диоксане (0.5 М). Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O и 3 раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, 1 раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/5), что давало 4-метокси-замещенный аминоинданол в виде простых TBS-эфиров.

[0214] **Стадия C:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали простой TBS-эфир 4-метокси-замещенного аминоинданола (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,5 М). Добавляли TBAF (1,5 экв., 1 М раствор в ТГФ) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную взвесь разбавляли 1:1 EtOAc: Et_2O и промывали 3 раза H_2O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/1), что давало 4-метокси-замещенные аминоинданолы INT-I11A и B.

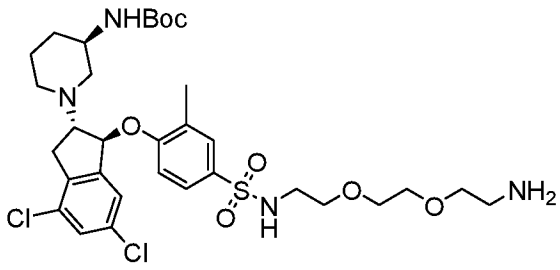
Общая схема синтеза мономеров:



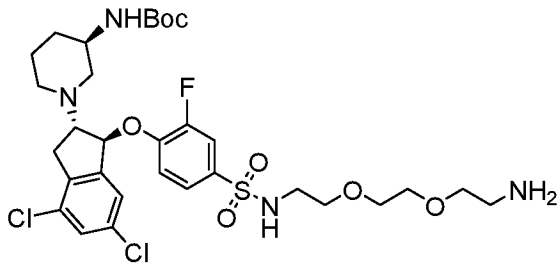
[0215] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-I8 (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,2 М), с последующим добавлением фенольного линкера INT-L6 (1,1 экв.) и нагреванием до 40 °C. К этой взвеси добавляли PPh_3 (2 экв.) и DIAD (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало мономер индана INT-M1.

[0216] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали мономер индана INT-M1 (1 экв.), метанол (0,1 М) и гидроксид натрия (3 $М_{(водн)}$, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата (100%), что давало мономер инданамина INT-M2.

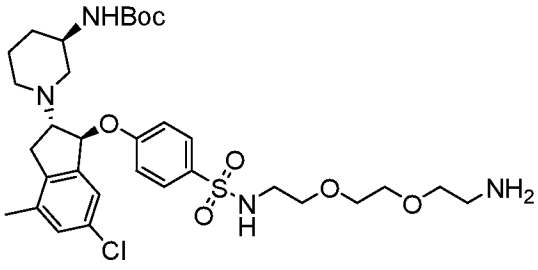
[0217] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным аминоинданолам INT-I8 и линкерам INT-L6:



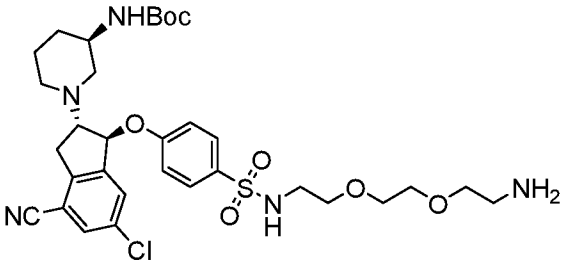
INT-M2A



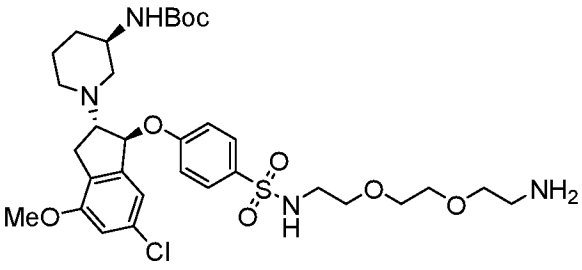
INT-M2B



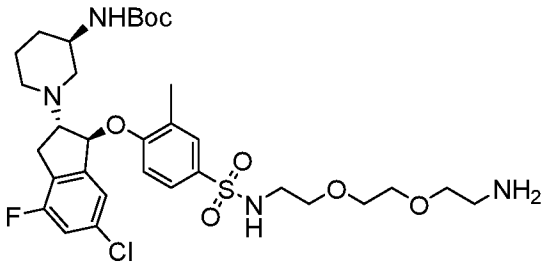
INT-M2C



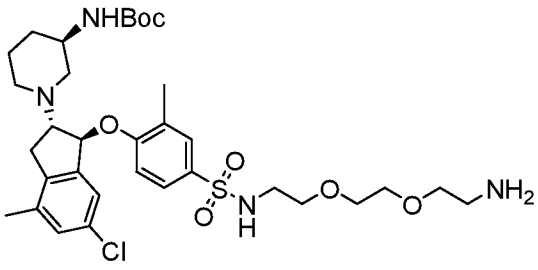
INT-M2D



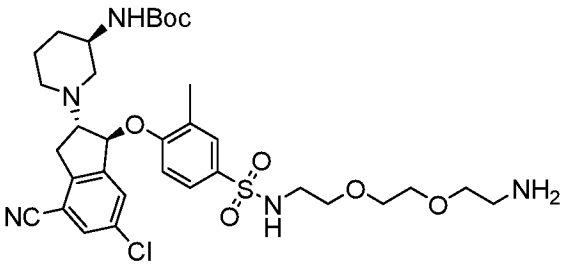
INT-M2E



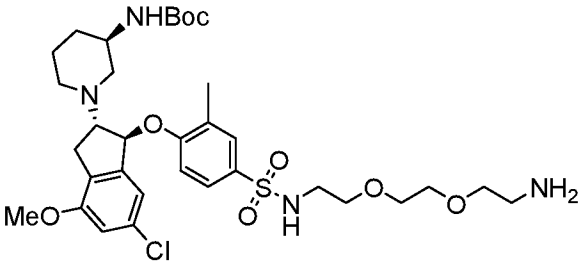
INT-M2F



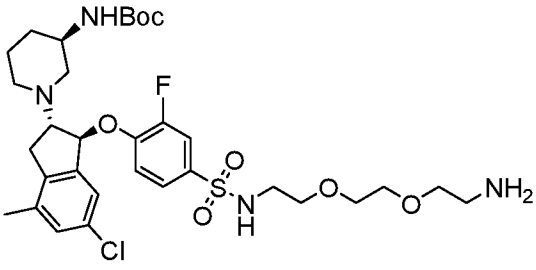
INT-M2G



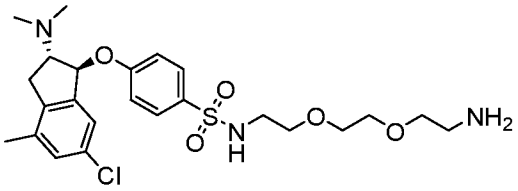
INT-M2H



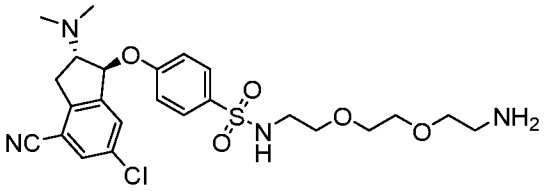
INT-M2J



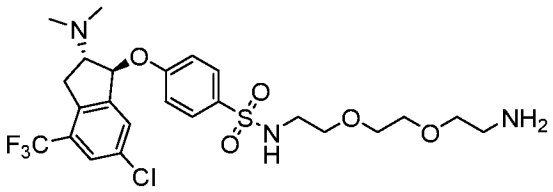
INT-M2K



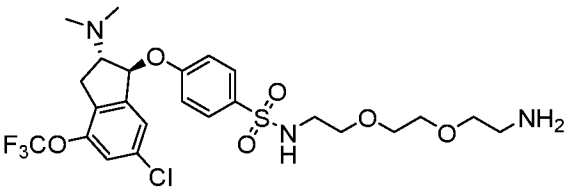
INT-M2L



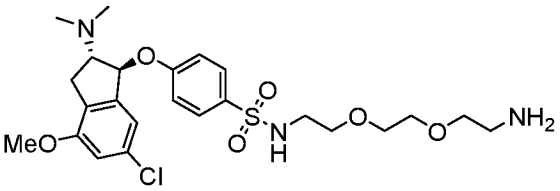
INT-M2M



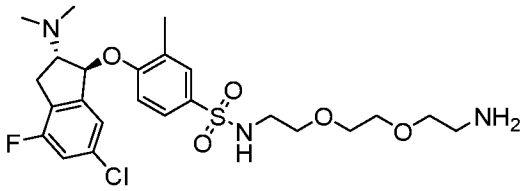
INT-M2N



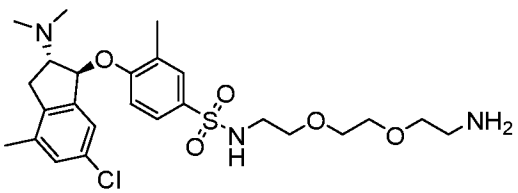
INT-M2O



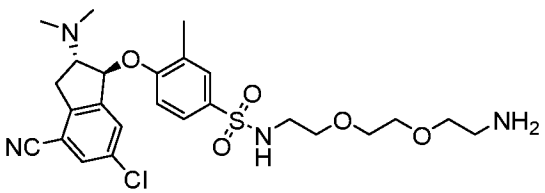
INT-M2P



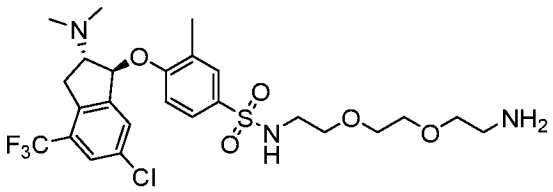
INT-M2Q



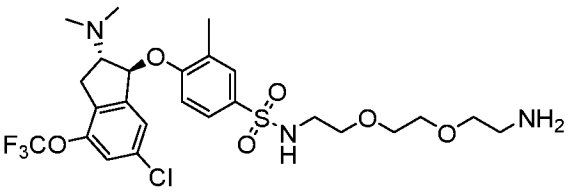
INT-M2R



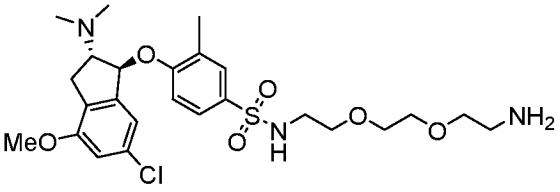
INT-M2S



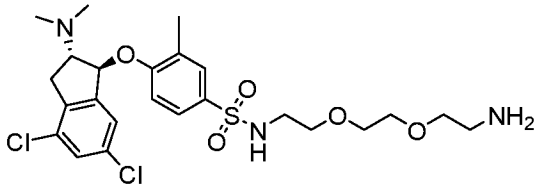
INT-M2T



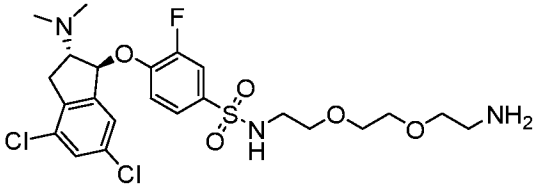
INT-M2U



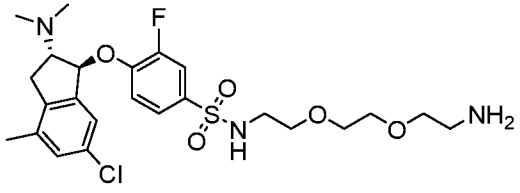
INT-M2V



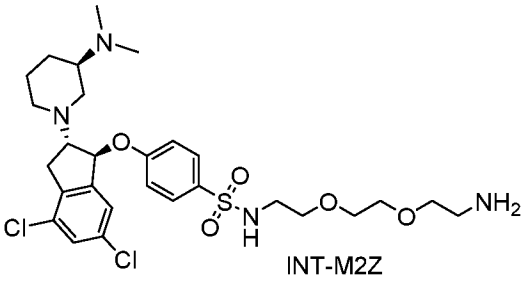
INT-M2W

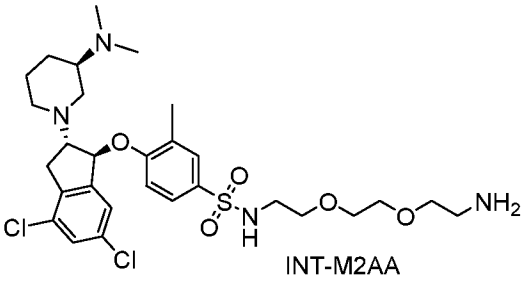


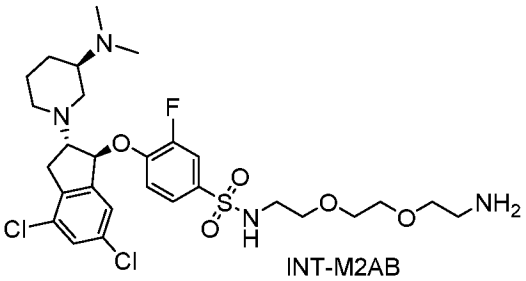
INT-M2X

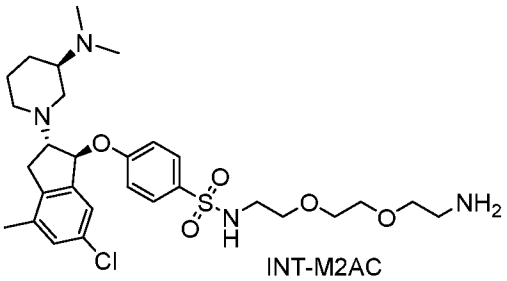


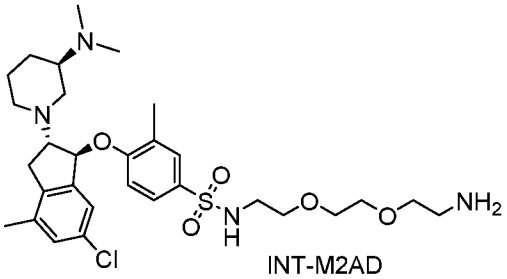
INT-M2Y

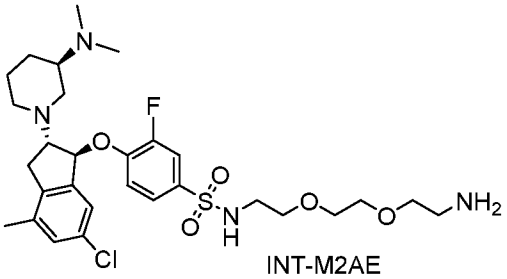

INT-M2Z

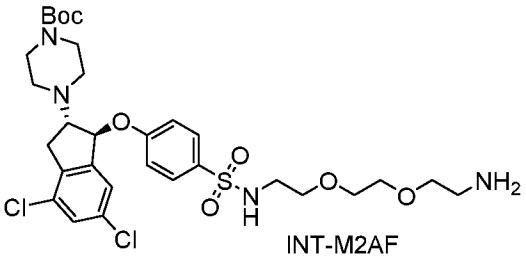

INT-M2AA

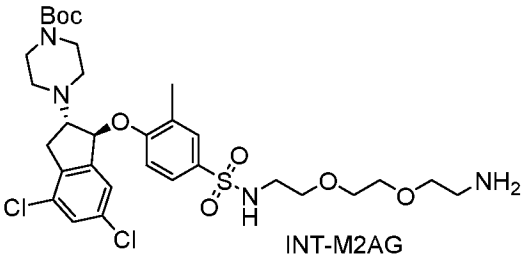

INT-M2AB

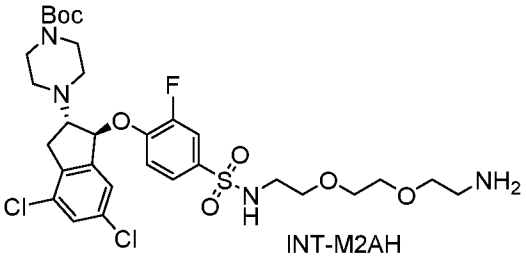

INT-M2AC

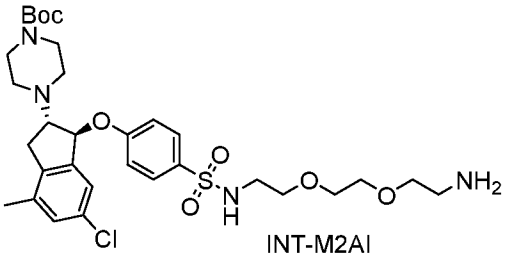

INT-M2AD

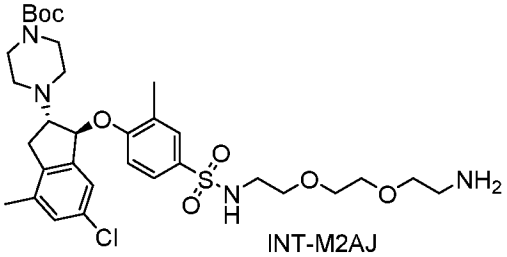

INT-M2AE

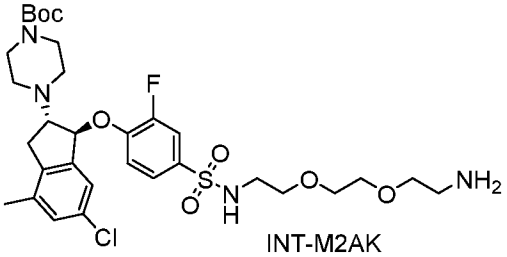

INT-M2AF


INT-M2AG

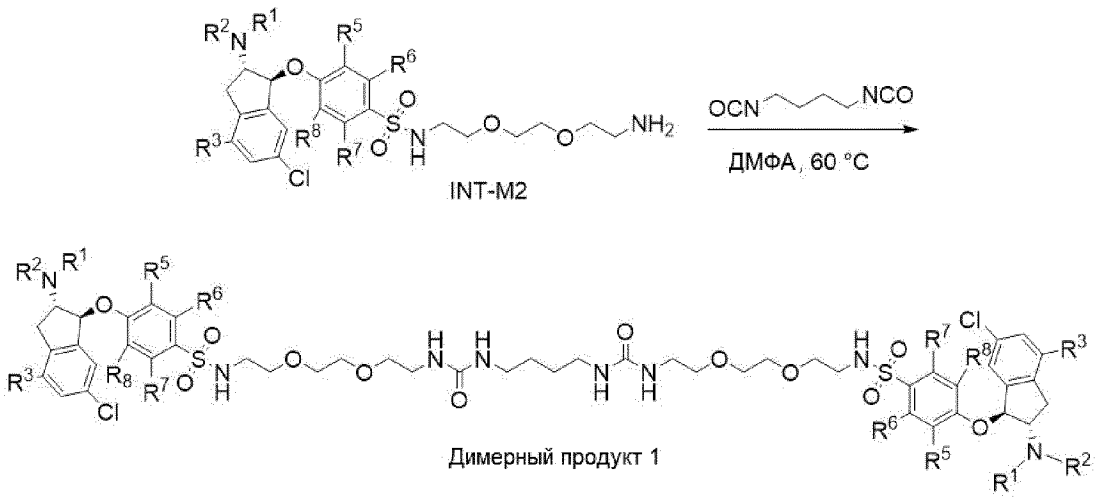

INT-M2AH


INT-M2AI


INT-M2AJ

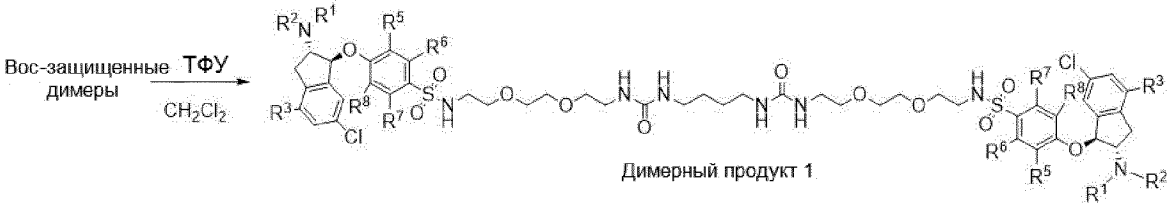

INT-M2AK

Общая схема для получения димера (незащищенные аналоги):



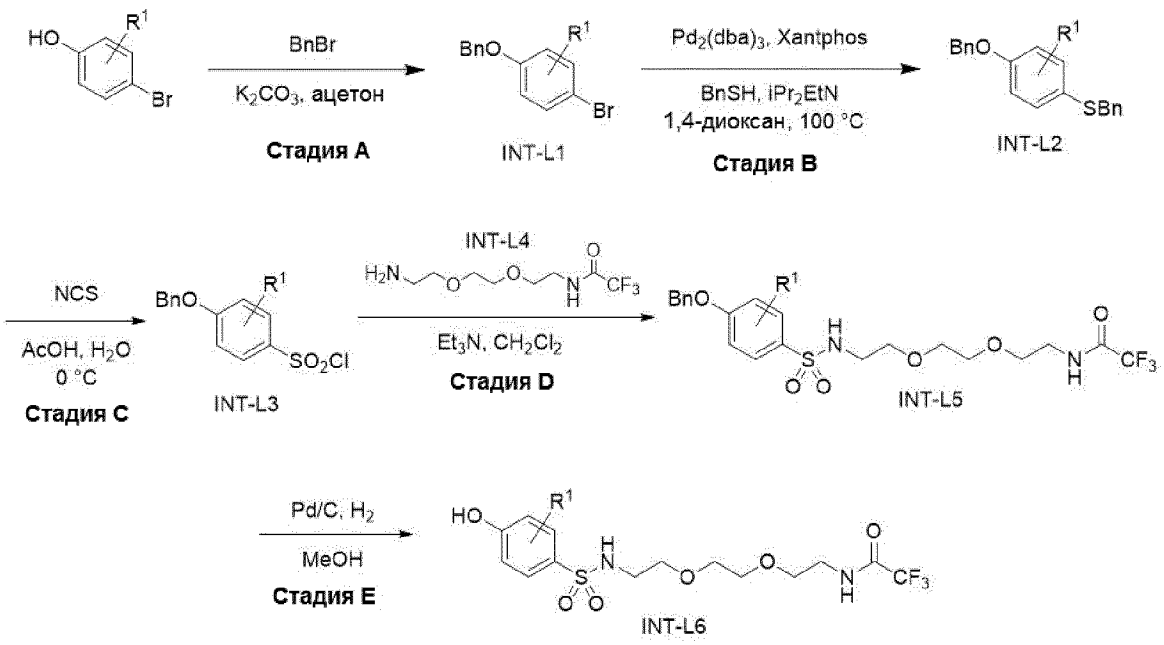
[0218] В круглодонную колбу помещали INT-M2 (1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (ДМФА, 0,12 М) и 1,4-диизоцианатобутан (0,40 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием хлороформа/метанола (10:1), что давало требуемый димерный Продукт 1. Конечные продукты очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Конечные продукты обычно выделяли в виде солей ТФУ или превращали в гидрохлоридные соли.

Общая схема для снятия защиты с димеров:



[0219] В круглодонную колбу помещали Boc-защищенные димеры (1 экв.) и 3: 1 CH_2Cl_2: ТФУ (~0,05 М). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Конечные димерные продукты 1 обычно выделяли в виде солей ТФУ или превращали в гидрохлоридные соли.

Общая схема синтеза линкеров



[0220] **Стадия A:** В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали необходимый замещенный бромфенол (1 экв.), ацетон (0,45 М), карбонат калия (5 экв.) и бензилбромид (2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл H_2O. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира, что давало требуемые бензилэфиры INT-L1.

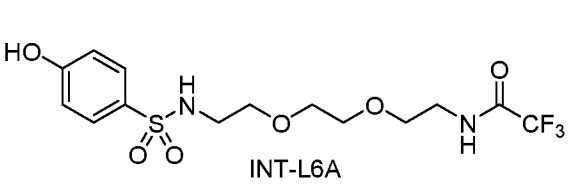
[0221] **Стадия B:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азотом, помещали бензилэфир INT-L1 (1 экв.), 1,4-диоксан (0,16 М), *N*,*N*-диизопропилэтиламин (2 экв.), бензилмеркаптан (2 экв.), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (0,05 экв.) и Xantphos (0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом и разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира, что давало требуемые тиоэфиры INT-L2.

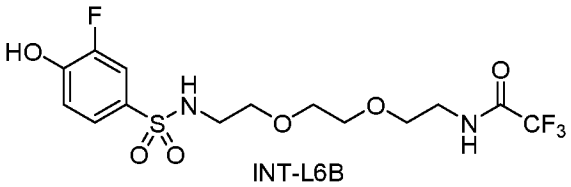
[0222] **Стадия C:** В круглодонную колбу добавляли тиоэфир INT-L2 (1 экв.), уксусную кислоту (0,25 М) и воду (3 экв.). Затем несколькими порциями добавляли *N*-хлорсукцинимид (NCS, 5 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом и разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира, что давало сульфонилхлорид INT-L3.

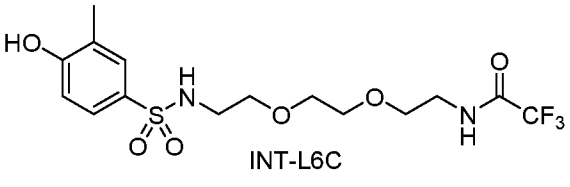
[0223] **Стадия D:** В круглодонную колбу помещали сульфонилхлорид INT-L3 (1 экв.), CH_2Cl_2 (0,2 М), триэтиламин (5 экв.) и *N*-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-2,2,2-трифторацетамид (INT-L4, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли H_2O. Полученную взвесь экстрагировали CH_2Cl_2 и органические слои объединяли и промывали 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (30: 1), что давало сульфонамид INT-L5.

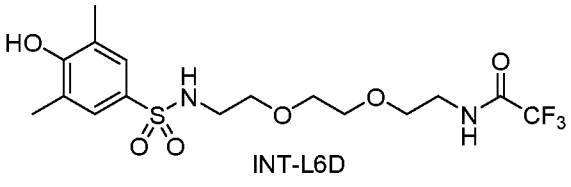
[0224] **Стадия E:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью H_2, добавляли сульфонамид INT-L5 (1 экв.), метанол (0,1 М) и палладий на угле (~10-20%). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало требуемый фенол INT-L6.

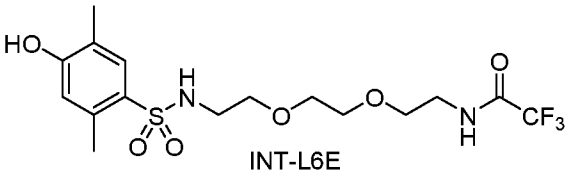
[0225] Следующие промежуточные соединения были получены с применением вышеуказанных методик к соответствующему фенолу:

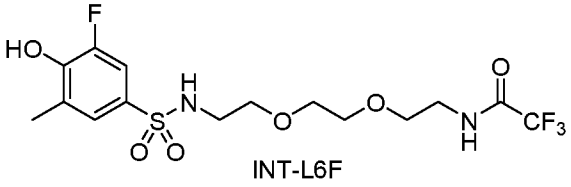

INT-L6A

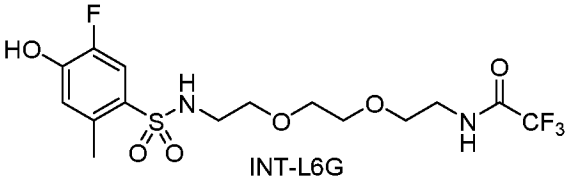

INT-L6B

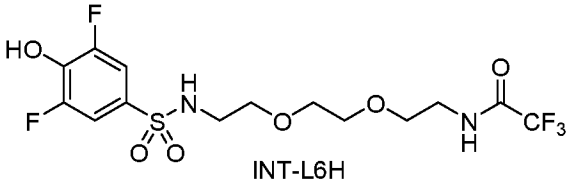

INT-L6C

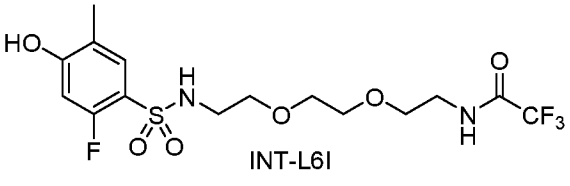

INT-L6D

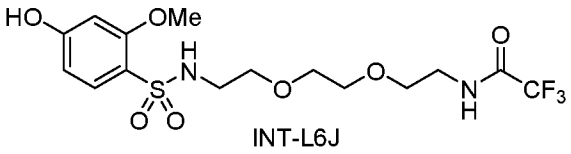

INT-L6E

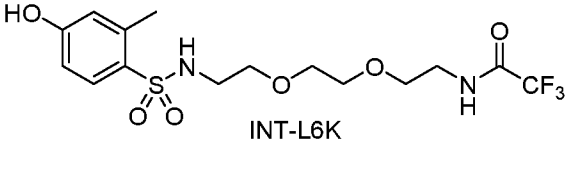

INT-L6F

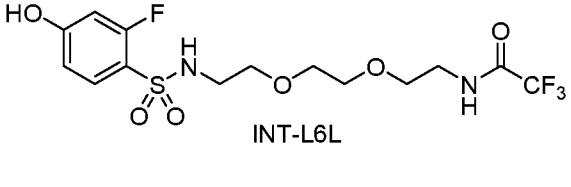

INT-L6G


INT-L6H

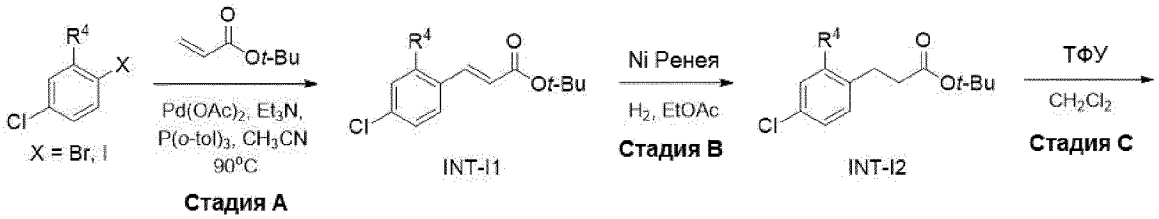

INT-L6I

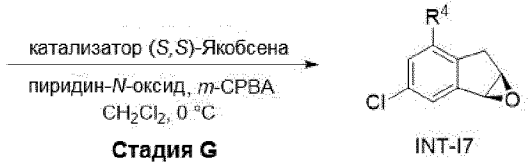

INT-L6J


INT-L6K


INT-L6L

Общая схема синтеза эпоксида индана





[0226] **Стадия A:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали требуемый R^4-замещенный бромид/йодид (1 экв.), CH_3CN (0,25 М), *трет*-бутил-проп-2-еноат (экв.), диизопропилэтиламин (3 экв.), P(*o*-tol)$_3$ (0,20 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 95 °C. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученную взвесь разбавляли водой и экстрагировали 3 x CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 500), что давало циннамат INT-I1.

[0227] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали циннамат INT-I1 (1 экв.), этилацетат (0,1 М) и Ni Ренея. Колбу продували и заполняли $H_{2(г)}$, повторяли три раза, оставляя положительное давление H_2. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало гидроциннамат INT-I2.

[0228] **Стадия C:** В круглодонную колбу помещали гидроциннамат INT-I2 (1 экв.) и 2: 1 CH_2Cl_2: ТФУ (0,4 М). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (0-10%). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, что давало гидрокоричную кислоту INT-I3.

[0229] **Стадия D:** В 3-горлую круглодонную колбу добавляли гидрокоричную кислоту INT-I3 (1 экв.) и CH_2Cl_2 (0,4 М). Реакционную взвесь охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали $(COCl)_2$ (2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под вакуумом. В 3-горлую круглодонную колбу добавляли $AlCl_3$ (2 экв.) и CH_2Cl_2 (0,4 М). Продукт с первой стадии растворяли в CH_2Cl_2 и по каплям добавляли в эту взвесь $AlCl_3$. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 40°C на масляной бане. Реакционную смесь затем гасили добавлением 2 н. $HCl_{(водн)}$. Полученный раствор экстрагировали 3 x CH_2Cl_2 и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного

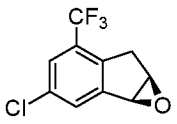
эфира (0–1: 10). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, что давало инданон INT-I4.

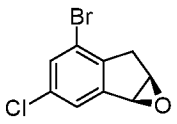
[0230] **Стадия E:** В круглодонную колбу помещали инданон INT-I4 (1 экв.), метанол (0,7 М) и $NaBH_4$ (2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл воды и экстрагировали 3 х CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 3 раза насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало инданол INT-I5.

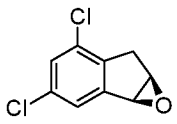
[0231] **Стадия F:** В круглодонную колбу помещали инданол INT-I5 (1 экв.), метанол (0,5 М) и HCl (половина объема метанола). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь гасили метанолом и концентрировали под вакуумом. Полученную взвесь экстрагировали 3 раза*н*-гексаном и органические слои объединяли. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием *н*-гексана, что давало инден INT-I6.

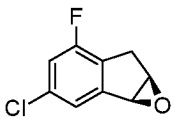
[0232] **Стадия G:** В 3-горлую круглодонную колбу добавляли инден INT-I6 (1 экв.), CH_2Cl_2 (0,08М, сушили над сульфатом магния), пиридин-*N*-оксид (раствор 5 экв. в CH_2Cl_2, высушенный над сульфатом магния) и (*S*,*S*)-катализатор Якобсена (0,05 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при 0°C с последующим добавлением *m*-CPBA (2 экв.) порциями при 0 °C. Полученную взвесь перемешивали еще в течение 1 ч при 0 °C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления гидроксида натрия (3 $M_{(водн)}$, приблизительно 13 экв.). Полученную взвесь промывали 1 раз H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 30–1: 15), что давало эпоксид INT-I7.

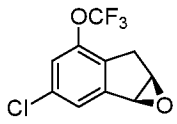
[0233] Следующие промежуточные соединения получали путем применения вышеуказанных методик к соответствующим исходным арильным соединениям (исходные вещества на различных стадиях этой последовательности)коммерчески доступны:

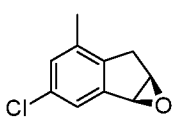

INT-I7A


INT-I7B

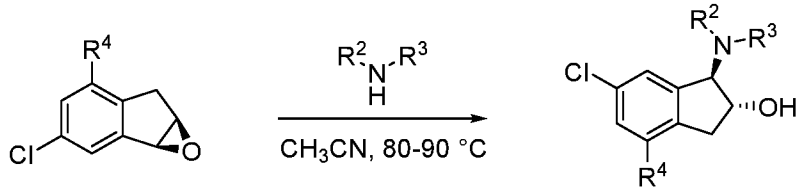

INT-I7C


INT-I7D


INT-I7E


INT-I7F

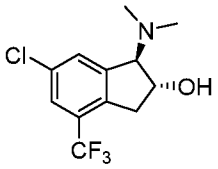
Общая схема синтеза аминоинданола

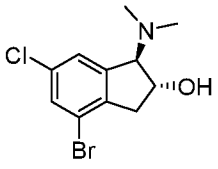


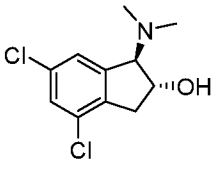
INT-I7 INT-I8

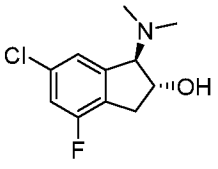
[0234] В круглодонную колбу помещали эпоксид INT-I7 (1 экв.), необходимый амин R^2R^3NH (2 экв.) и CH_3CN (0,16 М). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 3-1: 2), что давало аминоинданол INT-I8.

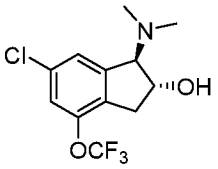
[0235] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным эпоксидам и аминам:

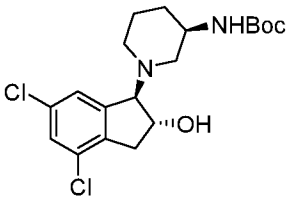

INT-I8A

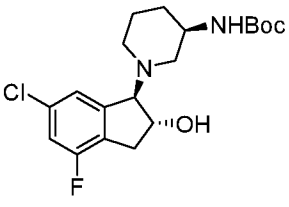

INT-I8B

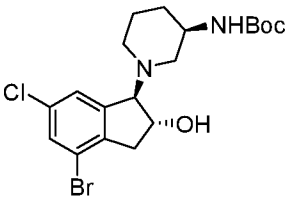

INT-I8C

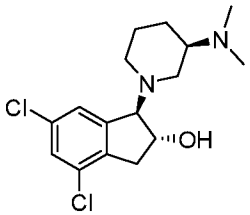

INT-I8D

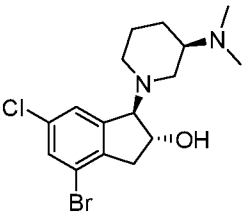

INT-I8E

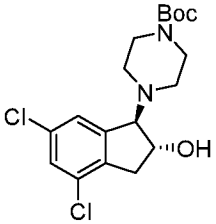

INT-I8F

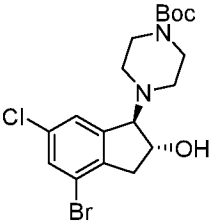

INT-I8G


INT-I8H


INT-I8J

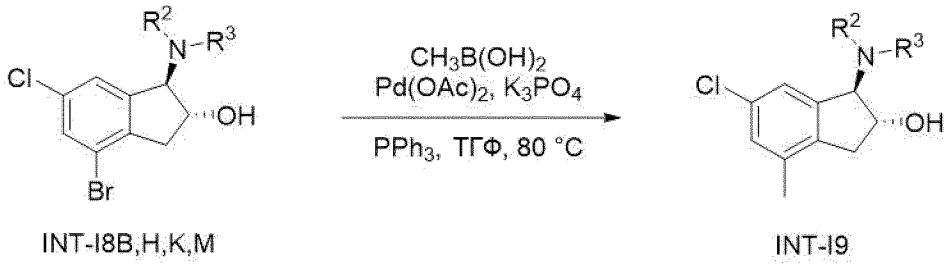

INT-I8K


INT-I8L


INT-I8M

Последующие замещения аминоинданолов

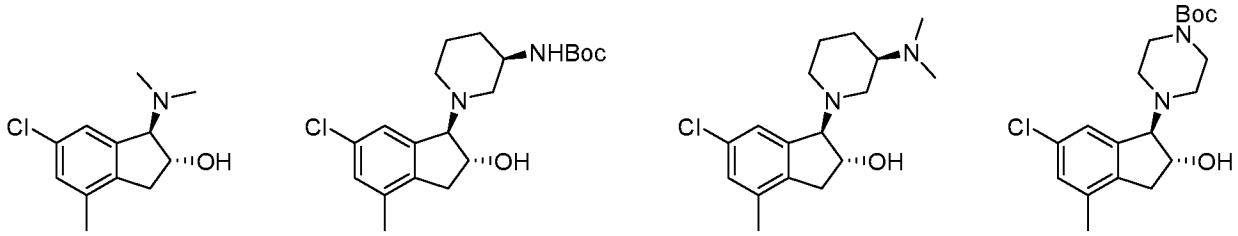
Схема 1:



INT-I8B,H,K,M INT-I9

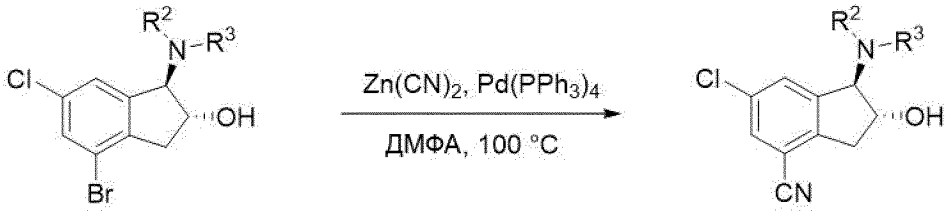
[0236] В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, добавляли бромид INT-I8 (1 экв.), $CH_3B(OH)_2$ (1,5 экв.), PPh_3 (0,10 экв.), K_3PO_4 (4 экв.), тетрагидрофуран (0,3 М) и $Pd(OAc)_2$ (0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. Реакционную смесь затем гасили добавлением H_2O и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, что давало 4-метил-замещенные аминоинданолы INT-I9.

[0237] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным 4-бромаминоинданолам:



INT-I9A INT-I9B INT-I9C INT-I9D

Схема 2:

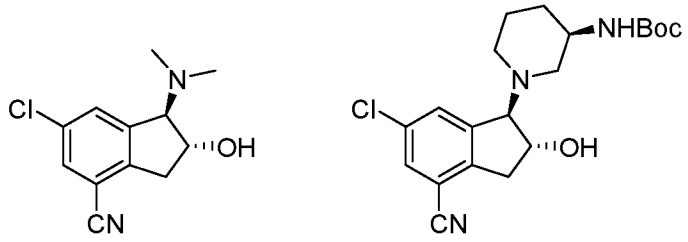


INT-I8B,H,K,M INT-I10

[0238] В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 4-бромаминоинданол INT-I8 (1 экв.), $Zn(CN)_2$ (0,60 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 экв.) и NMP (ДМФА на схеме) (0,4 М). Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при 95 °С. Реакционную взвесь охлаждали и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Объединенные

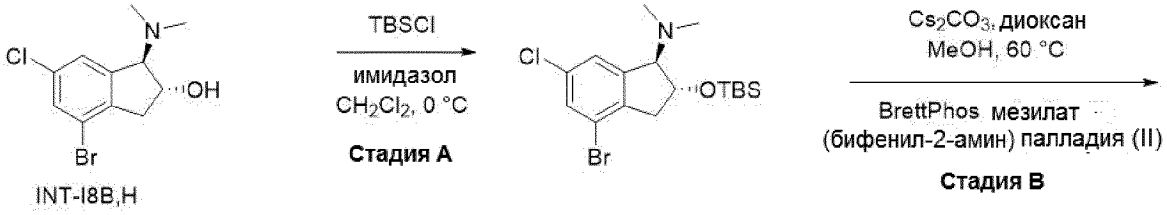
органические слои промывали 3 раза насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало 4-циано-замещенные аминоинданолы INT-I10.

[0239] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным 4-бромаминоинданолам:

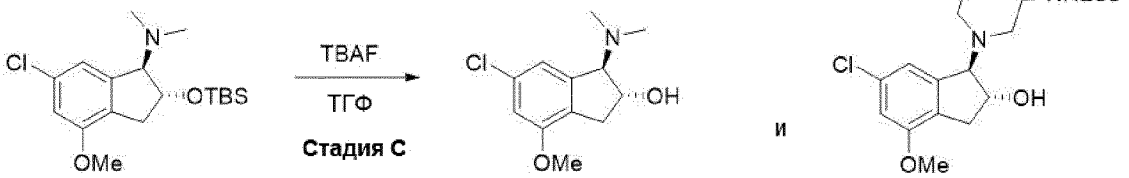


INT-I10A INT-I10B

Схема 3:



INT-I8B,H



INT-I11A INT-I11B

из INT-I8H

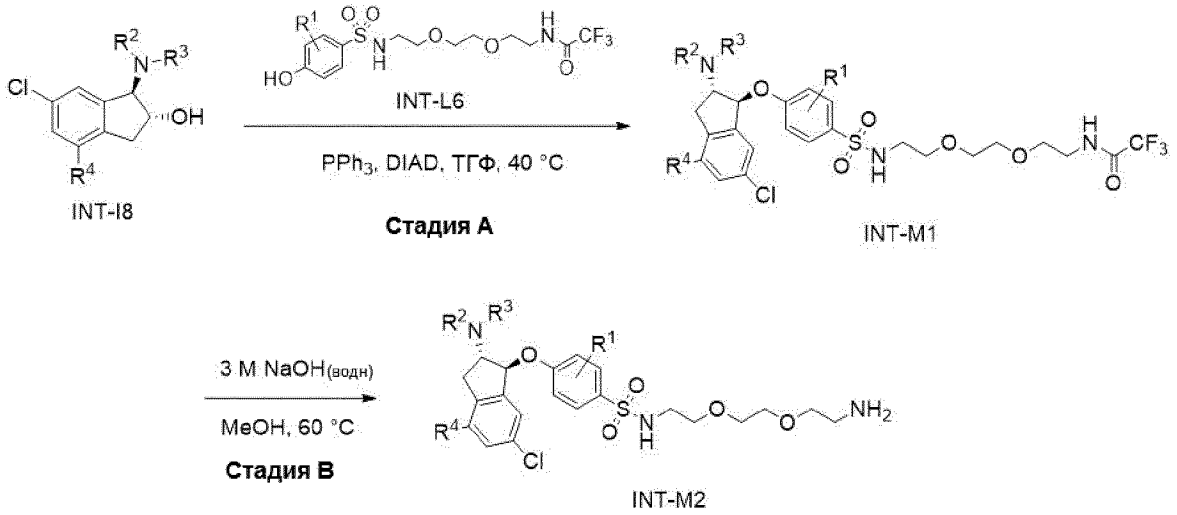
[0240] **Стадия A:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 4-бромаминоинданол INT-I8B (или INT-I8H) (1 экв.), CH_2Cl_2 (0,25 М) и имидазол (3 экв.). Затем несколькими порциями добавляли TBSCl (1,5 экв.) при 0 °C. Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O и 3 раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, 1 раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с

использованием этилацетата/петролейного эфира (1/10), что давало TBS-защищенные промежуточные соединения.

[0241] **Стадия B:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали TBS-защищенный аминоинданол (1 экв.), Cs_2CO_3 (3 экв.) и метанол (8 экв.). Добавляли раствор предварительного катализатора BrettPhos 3-го поколения (0,05 экв.) в диоксане (0,5 М). Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O и 3 раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, 1 раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/5), что давало 4-метокси-замещенный аминоинданол в виде простых TBS-эфиров.

[0242] **Стадия C:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали простой TBS-эфир 4-метокси-замещенного аминоинданола (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,5 М). Добавляли TBAF (1,5 экв., 1 М раствор в ТГФ) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную взвесь разбавляли 1:1 EtOAc: Et_2O и промывали 3 раза H_2O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1/1), что давало 4-метокси-замещенные аминоинданолы INT-I11A и B.

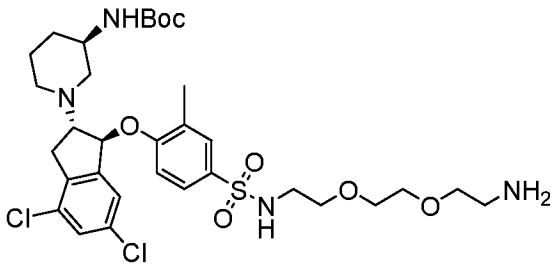
Общая схема синтеза мономеров:



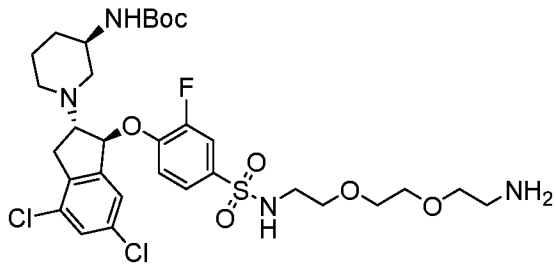
[0243] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-I8 (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,2 М) с последующим добавлением фенольного линкера INT-L6 (1,1 экв.) и нагреванием до 40 °C. К этой взвеси добавляли PPh_3 (2 экв.) и DIAD (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало мономер индана INT-M1.

[0244] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали мономер индана INT-M1 (1 экв.), метанол (0,1 М) и гидроксид натрия (3 $М_{(водн)}$, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата (100%), что давало мономер инданамина INT-M2.

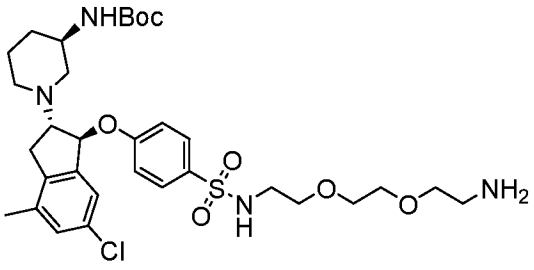
[0245] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным аминоинданолам INT-I8 и линкерам INT-L6:



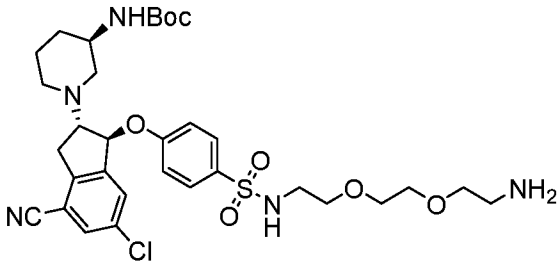
INT-M2A



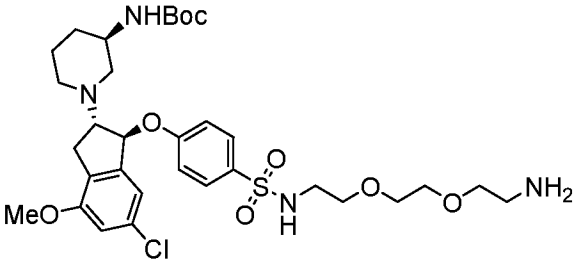
INT-M2B



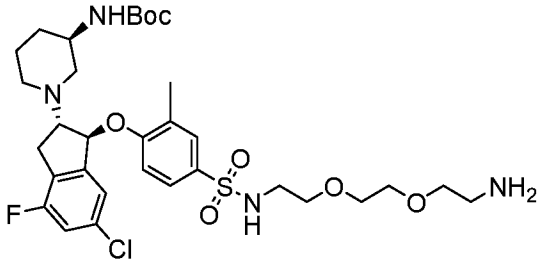
INT-M2C



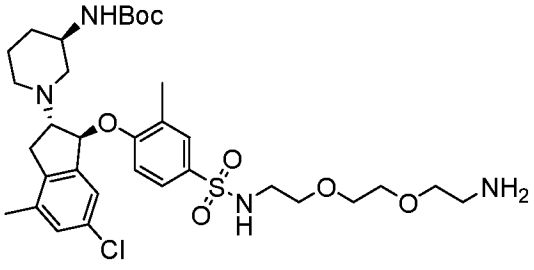
INT-M2D



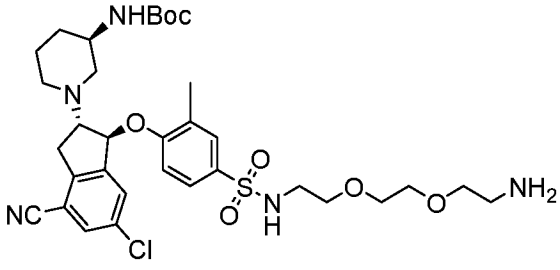
INT-M2E



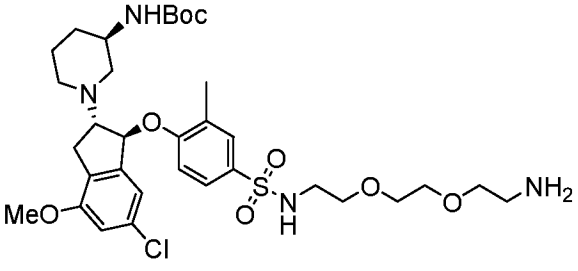
INT-M2F



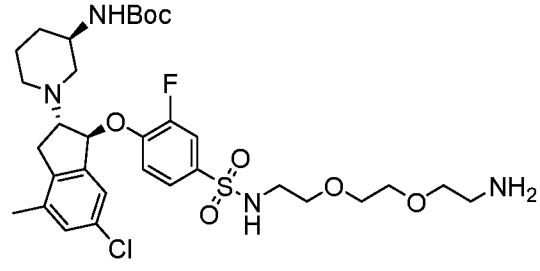
INT-M2G



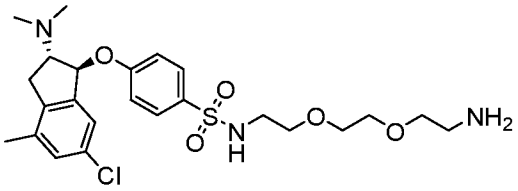
INT-M2H



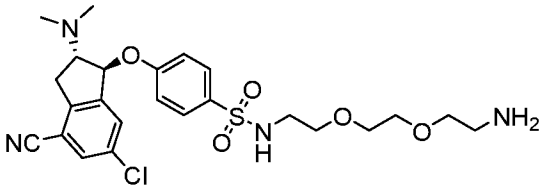
INT-M2J



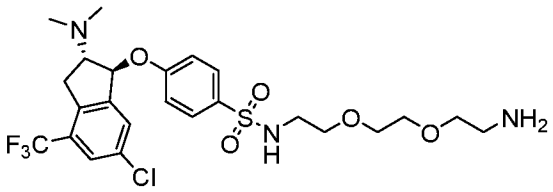
INT-M2K



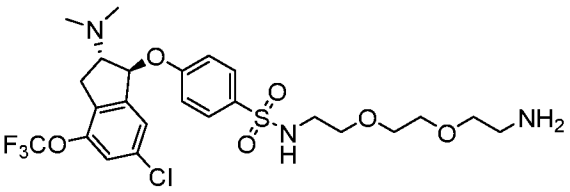
INT-M2L



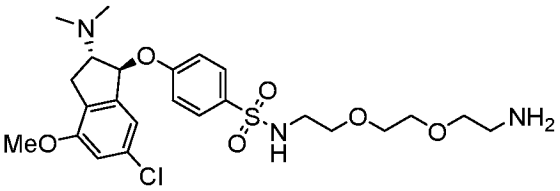
INT-M2M



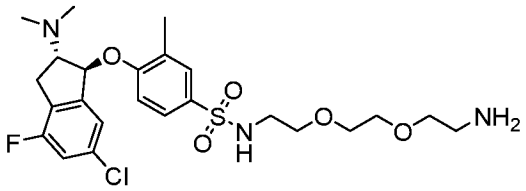
INT-M2N



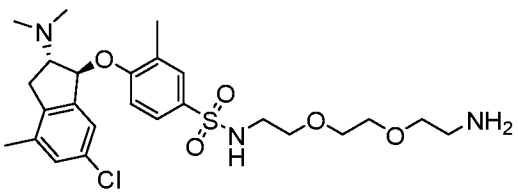
INT-M2O



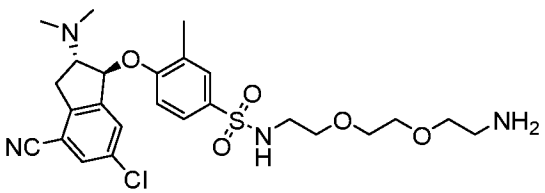
INT-M2P



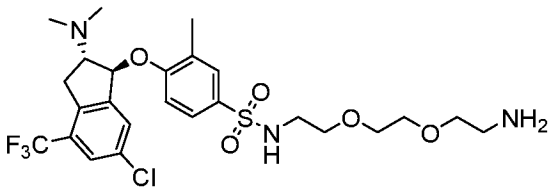
INT-M2Q



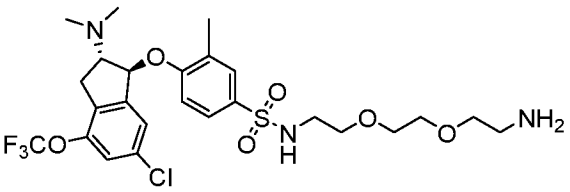
INT-M2R



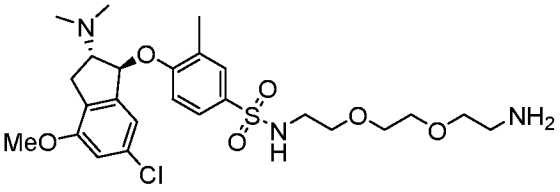
INT-M2S



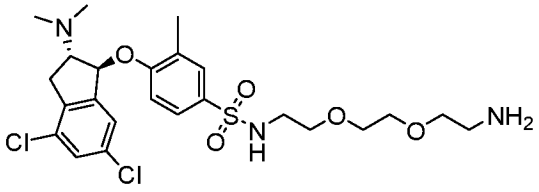
INT-M2T



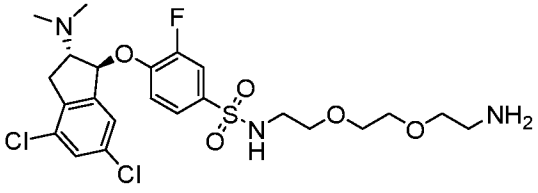
INT-M2U



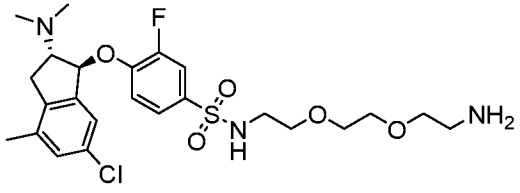
INT-M2V



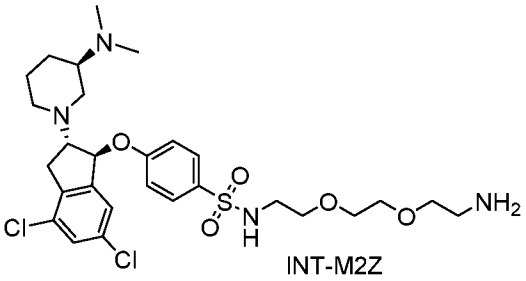
INT-M2W



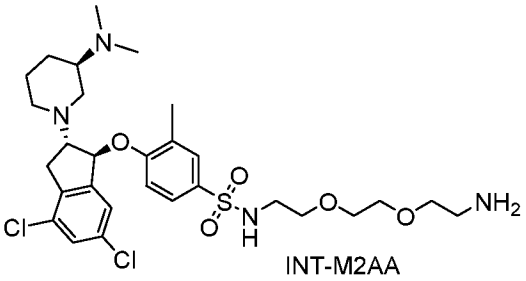
INT-M2X



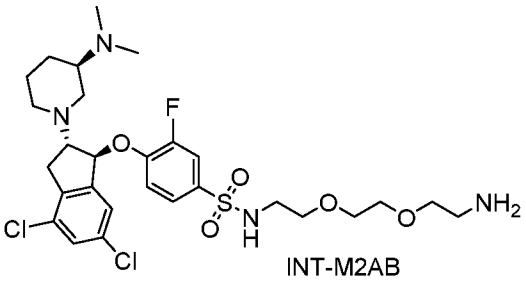
INT-M2Y



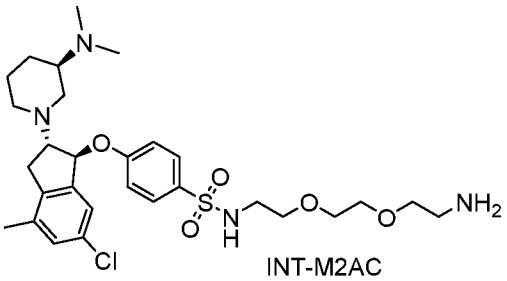
INT-M2Z



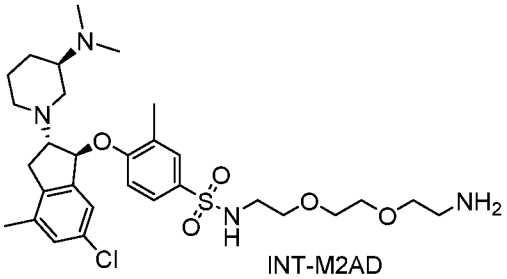
INT-M2AA



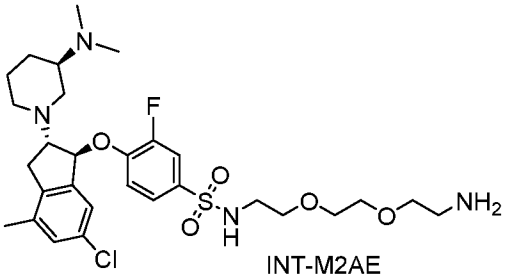
INT-M2AB



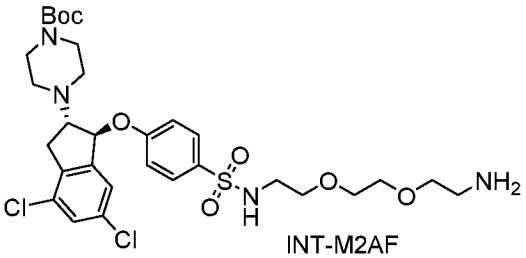
INT-M2AC



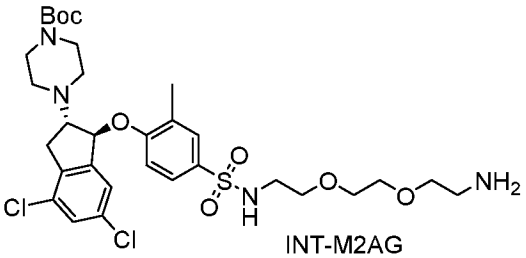
INT-M2AD



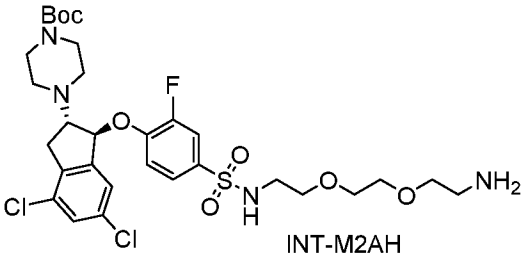
INT-M2AE



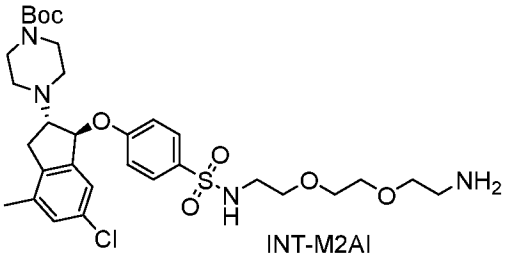
INT-M2AF



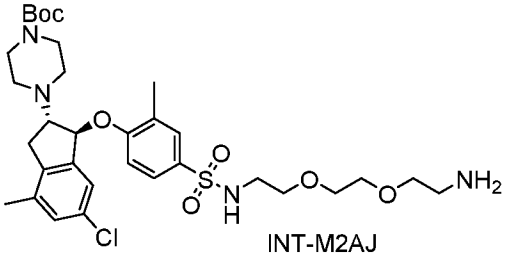
INT-M2AG



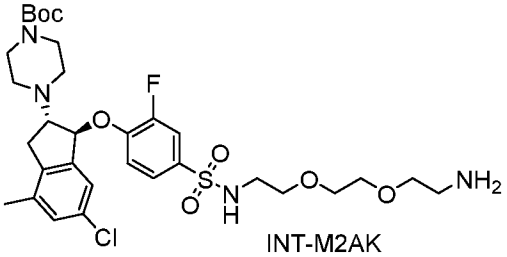
INT-M2AH



INT-M2AI

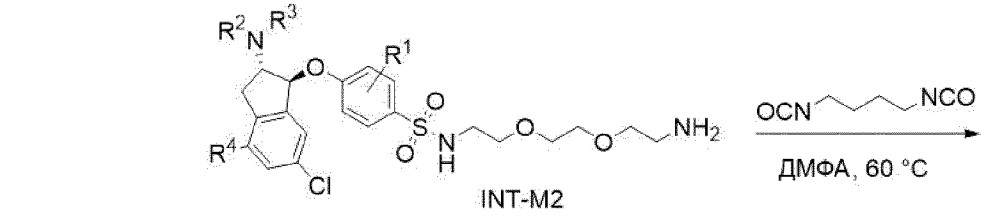


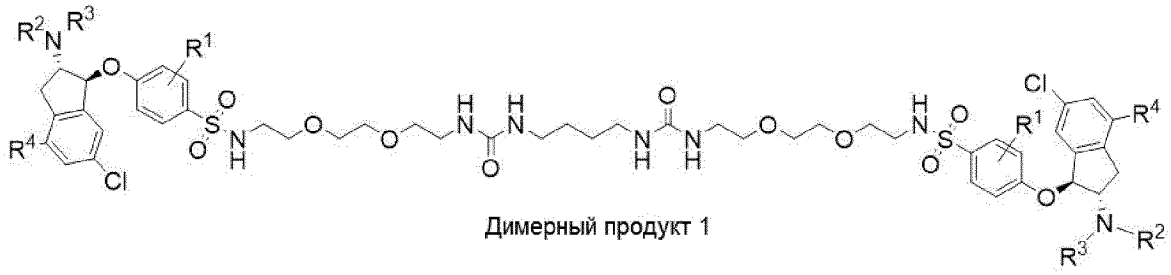
INT-M2AJ



INT-M2AK

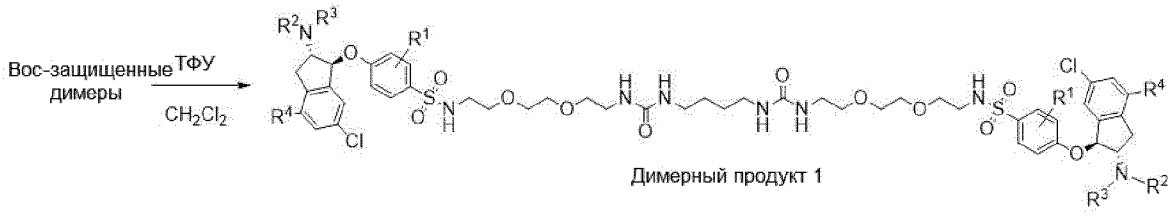
Общая схема для получения димера (незащищенные аналоги):





[0246] В круглодонную колбу помещали INT-M2 (1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (ДМФА, 0,12 М) и 1,4-диизоцианатобутан (0,40 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием хлороформа/метанола (10:1), что давало требуемый димерный Продукт 1. Конечные продукты очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Конечные продукты обычно выделяли в виде солей ТФУ или превращали в гидрохлоридные соли.

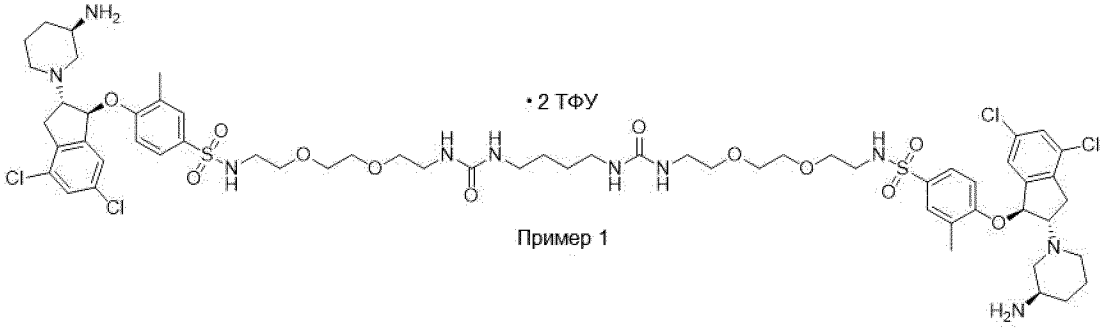
Общая схема для снятия защиты с димеров:



[0247] В круглодонную колбу помещали Boc-защищенные димеры (1 экв.) и 3:1 CH_2Cl_2: ТФУ (~0,05 М). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Конечные димерные продукты 1 обычно выделяли в виде солей ТФУ или превращали в гидрохлоридные соли.

Пример 1: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-***

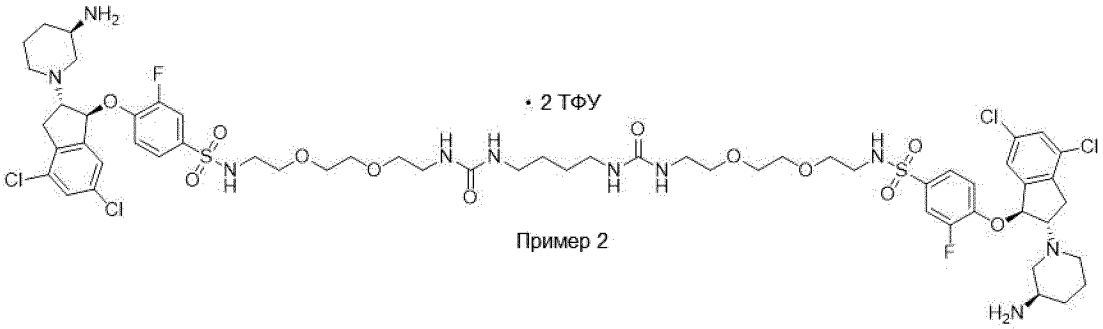
3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина



Пример 1

[0248] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2A. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (26,0% CH_3CN до 47,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 695,3 мг (38%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1343,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,74 (с, 2H), 7,82 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,49 (т, *J*=8,4 Гц, 4H), 7,12 (с, 2H), 6,31 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,68-3,42 (м, 20H), 3,33-3,29 (м, 6H), 3,28-3,00 (м, 12H), 2,85 (с, 4H), 2,26 (с, 6H), 2,01 (с, 4H), 1,82 (с, 2H), 1,67 (д, *J*=9,6 Гц, 2H), 1,50 (с, 2H).

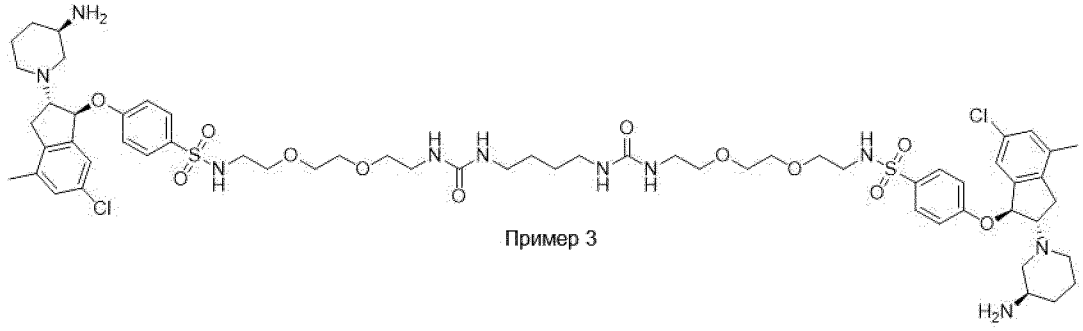
Пример 2: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина, бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 2

[0249] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2B путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (15% CH_3CN до 45% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 192,6 мг (56%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1351 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 8,50 (с, 2Н), 7,76-7,56 (м, 6Н), 7,45 (д, *J*=1,7 Гц, 2Н), 7,20 (д, *J*=1,7 Гц, 2Н), 6,01 (д, *J*=5,2 Гц, 2Н), 3,71 (тд, *J*=7,1, 5,1 Гц, 2Н), 3,62-3,46 (м, 16Н), 3,31-3,17 (м, 6Н), 3,09 (дд, *J*=6,2, 4,3 Гц, 8Н), 2,99 (дд, *J*=16,8, 6,8 Гц, 2Н), 2,88 (д, *J*=11,4 Гц, 2Н), 2,65 (с, 2Н), 2,60-2,48 (м, 4Н), 1,97-1,87 (м, 2Н), 1,87-1,77 (м, 2Н), 1,68-1,42 (м, 8Н).

Пример 3: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

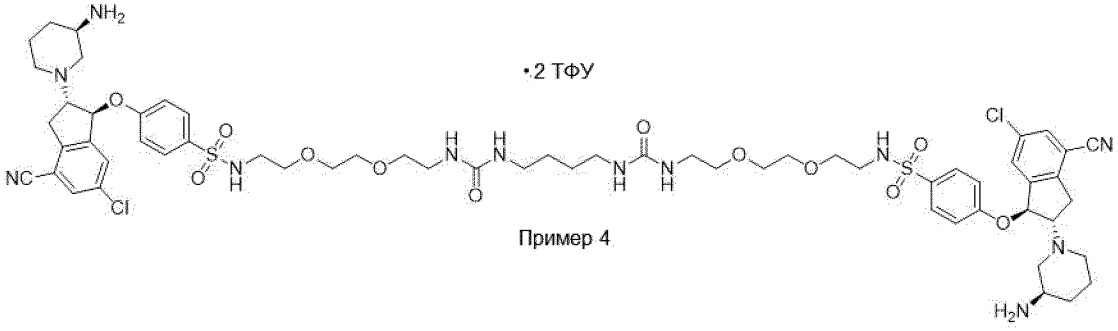


Пример 3

[0250] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2C путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 42,3 мг (26%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1273 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91-7,83 (м, 4Н), 7,32-7,25 (м, 4Н), 7,18 (д, *J*=1,7 Гц, 2Н), 7,00 (д, *J*=1,7 Гц, 2Н), 6,00 (с, 2Н), 3,68 (с, 2Н), 3,61-3,46 (м, 16Н), 3,38 (с, 1Н), 3,27 (д, *J*=5,4 Гц, 3Н), 3,19 (д, *J*=17,9 Гц, 4Н), 3,09 (д, *J*=5,2 Гц, 8Н), 2,93 (с, 4Н), 2,78 (с, 2Н), 2,63 (с, 4Н),

2,30 (с, 6Н), 1,92 (с, 3Н), 1,86 (с, 1Н), 1,69 (с, 3Н), 1,59 (д, *J*=10,3 Гц, 2Н), 1,50-1,42 (м, 4Н).

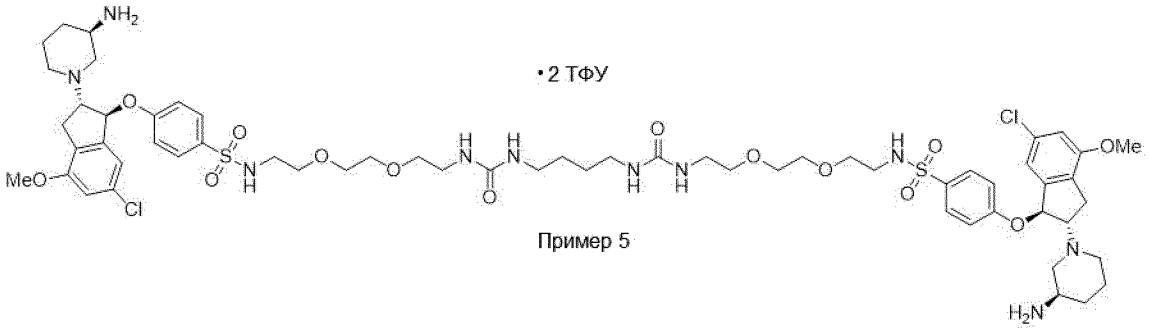
Пример 4: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 4

[0251] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2D путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 45,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 143,9 мг (71%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1296 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,85 (д, *J*=8,6 Гц, 4Н), 7,75 (д, *J*=1,9 Гц, 2Н), 7,47 (д, *J*=1,8 Гц, 2Н), 7,29 (д, *J*=8,7 Гц, 4Н), 6,02 (д, *J*=5,5 Гц, 2Н), 3,72 (д, *J*=6,5 Гц, 2Н), 3,59-3,42 (м, 16Н), 3,41-3,29 (м, 1Н), 3,24 (д, *J*=5,4 Гц, 3Н), 3,20-2,99 (м, 11Н), 2,89 (д, *J*=11,5 Гц 2Н), 2,66-2,52 (м, 7Н), 1,87 (с, 4Н), 1,44 (с, 4Н).

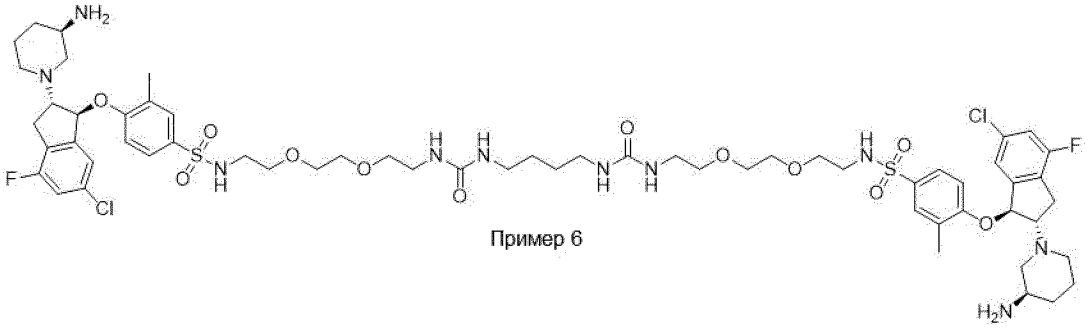
Пример 5: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 5

[0252] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2E путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (18,0% CH_3CN до 32,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 227,2 мг (74%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 135 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,88 (д, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,34-7,26 (м, 4H), 6,96 (с, 2H), 6,77 (с, 2H), 6,09 (д, *J*=19,2 Гц, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,61-3,46 (м, 17H), 3,42 (с, 2H), 3,28 (т, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,13-3,04 (м, 8H), 2,72 (с, 6H), 1,96 (с, 4H), 1,74 (с, 2H), 1,61 (с, 2H), 1,50-1,42 (м, 4H).

Пример 6: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

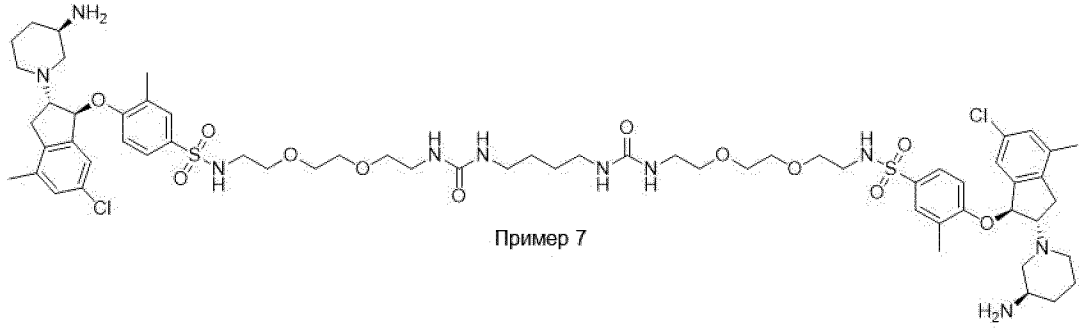


Пример 6

[0253] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2F путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (34% CH_3CN до 54% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 168,1 мг (51%)

целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1311,45 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц)δ 7,85 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 7,82 (с, 2H), 7,55 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,27 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,91 (с, 2H), 6,77 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 4,54 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,89-3,70 (м, 8H), 3,57-3,49 (м, 17H), 3,31-3,23 (м, 10H), 3,18-3,08 (м, 9H), 2,30 (с, 6H), 2,19-2,07 (м, 6H), 1,75 (с, 2H), 1,48 (с, 4H).

Пример 7: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

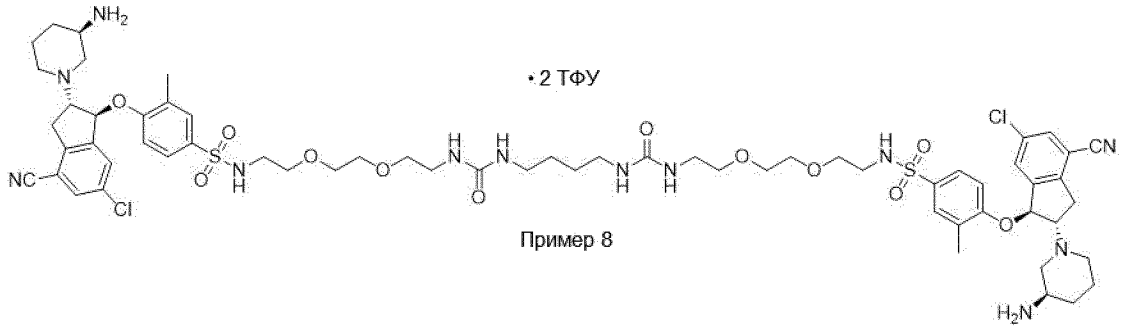


Пример 7

[0254] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2G путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (16,0% CH_3CN до 40,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 157 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1301 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,77 (д, *J*=9,0 Гц, 2H), 7,70 (с, 2H), 7,44 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 6,97 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 3,28 (т, *J*=5,4 Гц, 6H), 3,08 (дт, *J*=10,9, 5,5 Гц, 10H), 2,94 (с, 4H), 2,73 (с, 5H), 3,61-3,46 (м, 16H), 2,27 (д, *J*=22,7 Гц, 13H), 1,95 (с, 5H), 1,67 (д, *J*=49,5 Гц, 5H), 1,50-1,42 (м, 4H).

Пример 8: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-***

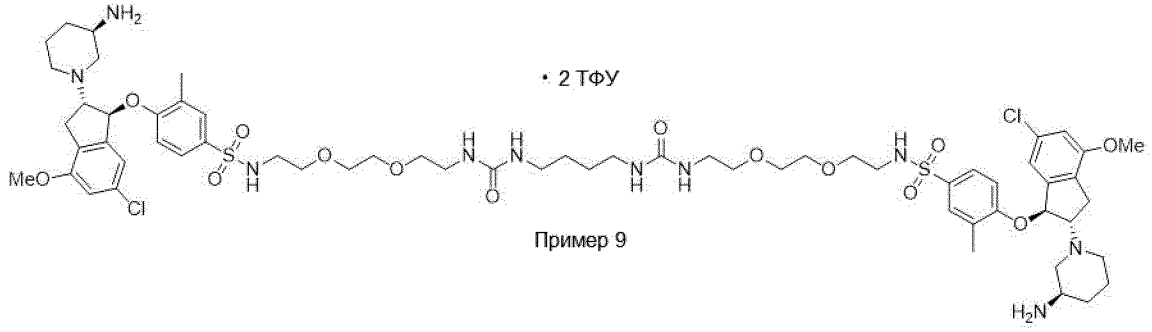
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бути л]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)



Пример 8

[0255] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2H путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (24,0% CH_3CN до 41,0% за 7 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 30,1 мг (25%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 661,7 $[M/2+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,81-7,68 (м, 6H), 7,50-7,42 (м, 4H), 6,08 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,78 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,53 (дтд, *J*=22,6, 5,4, 2,5 Гц, 16H), 3,45-3,33 (м, 6H), 3,27 (д, *J*=5,5 Гц, 3H), 3,18 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,13-3,02 (м, 8H), 2,92 (с, 2H), 2,66 (д, *J*=27,7 Гц, 6H), 2,25 (с, 6H), 1,83 (с, 4H), 1,69-1,55 (м, 4H), 1,46 (п, *J*=3,2 Гц, 4H).

Пример 9: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бути л]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

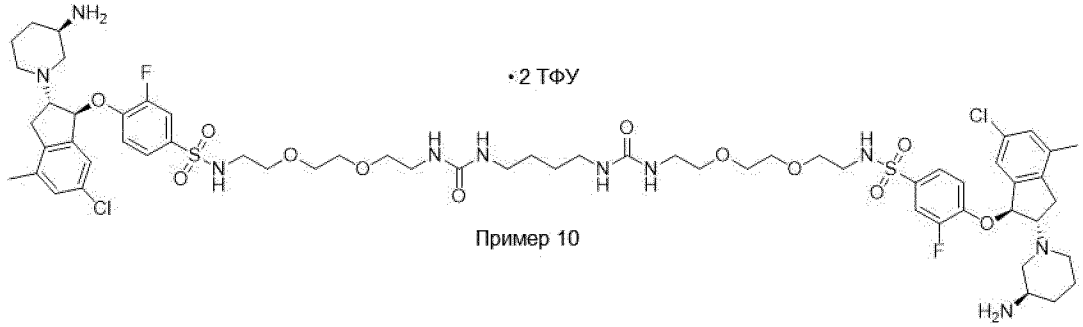


Пример 9

[0256] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2J путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5

мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 38,0% за 12 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 19,5 мг (13%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1334 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,81-7,73 (м, 2H), 7,70 (дд, *J*=2,4, 1,0 Гц, 2H), 7,43 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,94 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 6,75 (д, *J*=1,5 Гц, 2H), 6,03 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,61-3,46 (м, 15H), 3,38 (дд, *J*=7,9, 4,4 Гц, 2H), 3,32-3,16 (м, 5H), 3,08 (дт, *J*=11,0, 5,7 Гц, 8H), 2,98 (д, *J*=11,5 Гц, 2H), 2,92-2,78 (м, 4H), 2,71-2,62 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,93 (с, 4H), 1,86 (с, 2H), 1,70 (с, 2H), 1,59 (с, 2H), 1,50-1,42 (м, 4H).

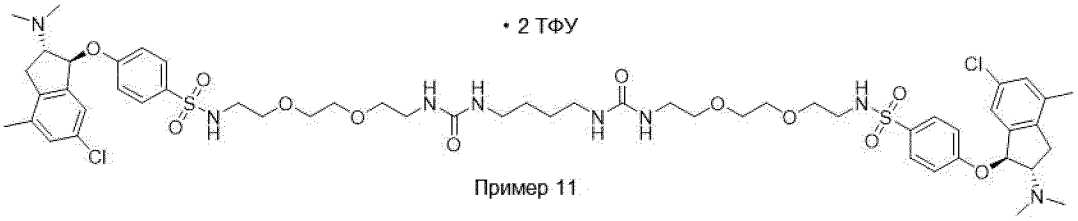
Пример 10: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 10

[0257] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2K путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (29,0% CH_3CN до 33,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 302,6 мг (59%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1309 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,77-7,55 (м, 6H), 7,21 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,00 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 6,15 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,62-3,46 (м, 15H), 3,41 (с, 3H), 3,28 (т, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,10 (к, *J*=5,4 Гц, 8H), 3,03-2,94 (м, 3H), 2,73 (с, 4H), 2,31 (с, 5H), 1,98 (с, 2H), 1,92 (с, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,60 (д, *J*=10,8 Гц, 2H), 1,50-1,42 (м, 4H).

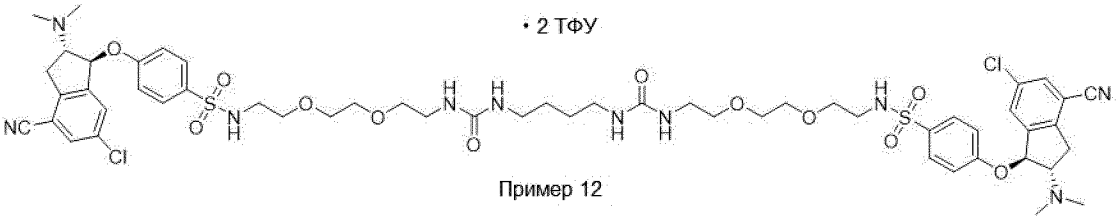
Пример 11: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси) этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 11

[0258] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2L путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 32,0% за 12 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 278,8 мг (21%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1163,45 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,96-7,88 (м, 4H), 7,39-7,30 (м, 4H), 7,26 (с, 2H), 6,98 (с, 2H), 6,39 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,35 (к, *J*=8,1 Гц, 2H), 3,62-3,45 (м, 18H), 3,27 (т, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,18-3,01 (м, 22H), 2,33 (с, 6H), 1,45 (п, *J*=3,4 Гц, 4H).

Пример 12: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

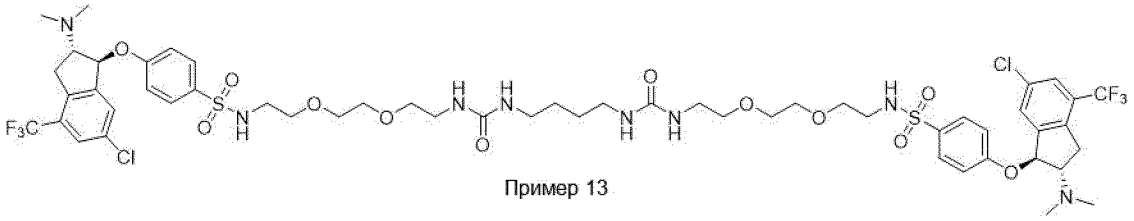


Пример 12

[0259] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2M путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода

(0,05% ТФУ) и CH_3CN (25% CH_3CN до 45% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 165,8 мг (41%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1185 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,98-7,86 (м, 6H), 7,45 (с, 2H), 7,43-7,34 (м, 4H), 6,48 (с, 1H), 4,50 (к, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,79 (дд, *J*=16,6, 8,4 Гц, 2H), 3,61-3,37 (м, 18H), 3,27 (т, *J*=5,4 Гц, 3H), 3,07 (д, *J*=12,7 Гц, 20H), 1,50-1,42 (м, 4H).

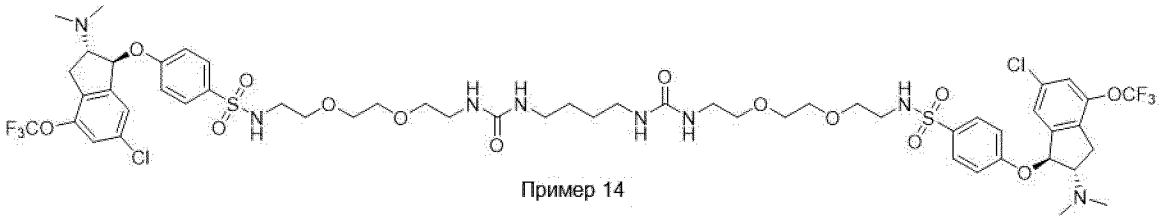
Пример 13: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 13

[0260] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2N путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (80,0% CH_3CN до 90,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 41,6 мг (7%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1371,2 $[M+100]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 8,01(с, 2H), 7,91-7,88 (м, 4H), 7,38-7,33 (м, 6H), 5,97 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,71 (к, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,60-3,50 (м, 19H), 3,33-3,26 (м, 5H), 3,12-3,08 (м, 8H), 2,37 (с, 12H), 1,50-1,31 (м, 5H).

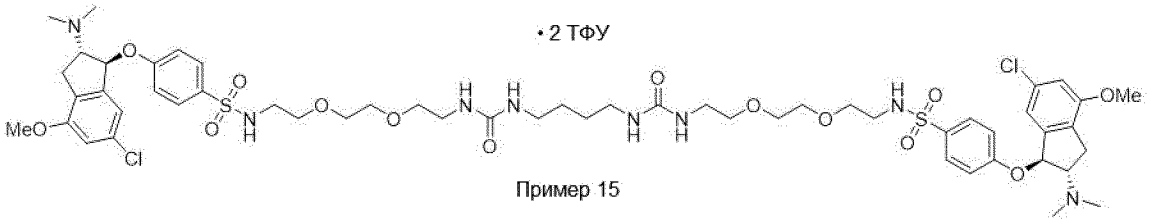
Пример 14: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 14

[0261] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2O путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (80,0% CH_3CN до 90,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 26,5 мг (13%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1403,15 $[M+100]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,87 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,61 (с, 2H), 7,32 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,19 (с, 2H), 5,97 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,93 (к, *J*=8,1 Гц, 2H), 3,57-3,47 (м, 19H), 3,30 (с, 6H), 3,15-3,05 (м, 9H), 2,34 (с, 12H), 1,47 (с, 4H). ^{19}F ЯМР (метанол-*d*4, 376 МГц) δ: 76,92 (с, 6F).

Пример 15: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси) этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

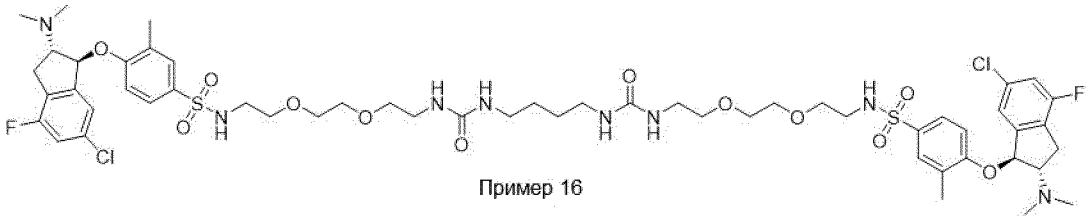


Пример 15

[0262] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2P путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (24,0% CH_3CN до 33,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 159,1 мг (34%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1195 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,96-7,88 (м, 4H), 7,38-7,31 (м, 4H), 7,04 (д, *J*=1,5 Гц 2H), 6,76 (с, 2H), 6,36 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 4,91 (д, *J*=10,0 Гц, 4H), 4,42-4,31 (м, 2H), 3,89

(с, 6H), 3,61-3,46 (м, 17H), 3,28 (т, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,13-3,00 (м, 21H), 1,45 (с, 5H).

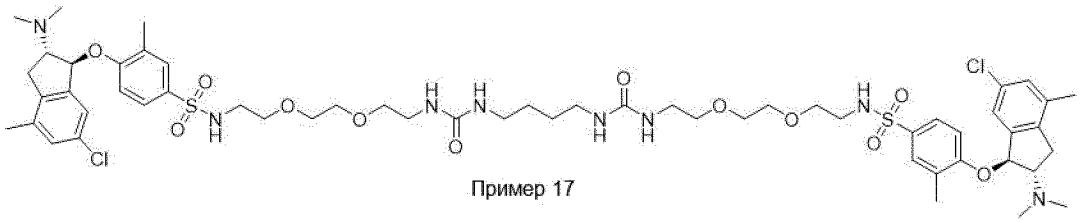
Пример 16: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 16

[0263] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2Q путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 50,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 255 мг (29%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1201,35 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,84 (к, *J*=3,6 Гц, 2H), 7,77 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,30 (к, *J*=3,2 Гц, 2H), 6,99 (с, 2H), 6,59 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,54-4,48 (м, 2H), 3,73 (к, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,62-3,51 (м, 16H), 3,51-3,35 (м, 4H), 3,34-3,33(м, 2H), 3,30 (с, 4H), 3,17-2,92 (м, 16H), 2,36-2,33 (м, 6H), 1,53 (с, 1H).

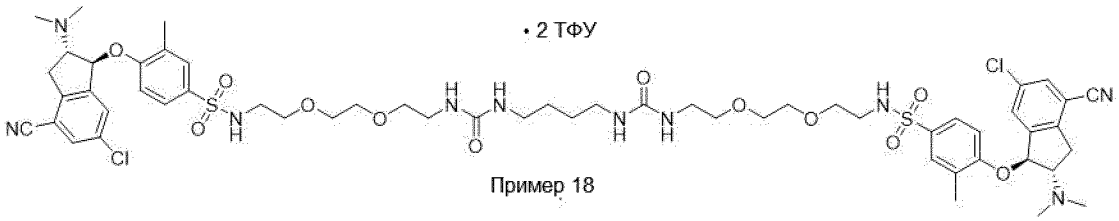
Пример 17: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 17

[0264] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2R путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (5,0% CH_3CN до 70,0% за 1 мин, до 77,0% за 6 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 109,9 мг (12%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1191 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80-7,67 (м, 4H), 7,40 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,93 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 5,91 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,61-3,37 (м, 19H), 3,32-3,15 (м, 6H), 3,08 (дт, *J*=14,5, 5,7 Гц, 8H), 2,79 (дд, *J*=15,9, 7,9 Гц, 2H), 2,45-2,13 (м, 25H), 1,47 (п, *J*=3,3 Гц, 4H).

Пример 18: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

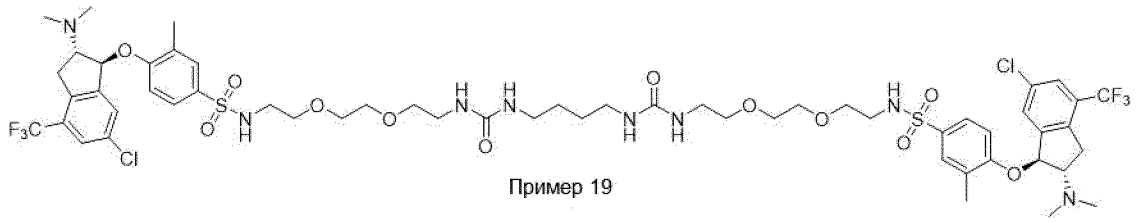


Пример 18

[0265] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2S путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (22,0% CH_3CN до 38,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 75,8 мг (24%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1213 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,94-7,75 (м, 6H), 7,56-7,39 (м, 4H), 6,54 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,64-4,49 (м, 2H), 3,84 (дд, *J*=16,7, 8,5 Гц, 2H), 3,65-3,39 (м, 18H), 3,29 (д, *J*=5,4 Гц, 3H), 3,16-3,05 (м, 21H), 2,34 (с, 6H), 1,54-1,43 (м, 4H).

Пример 19: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-***

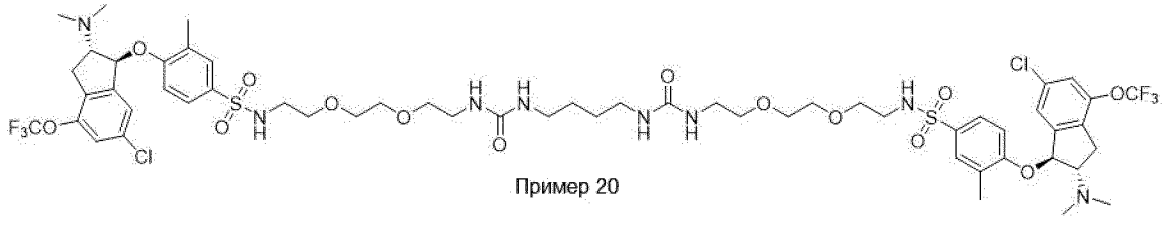
дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина



Пример 19

[0266] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2T путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (75% CH_3CN до 80% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 42,5 мг (16%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1399,36 $[M+100]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 8,00 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 7,80 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 7,78 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,34 (с, 2H), 5,98 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,75 (к, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,59-3,50 (м, 18H), 3,33-3,26 (м, 8H), 3,12-3,07 (м, 8H), 2,38 (с, 12H), 1,49 (с, 4H), 1,31 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (метанол-d4, 400 МГц) δ: -76,94 (с, 6F).

Пример 20: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



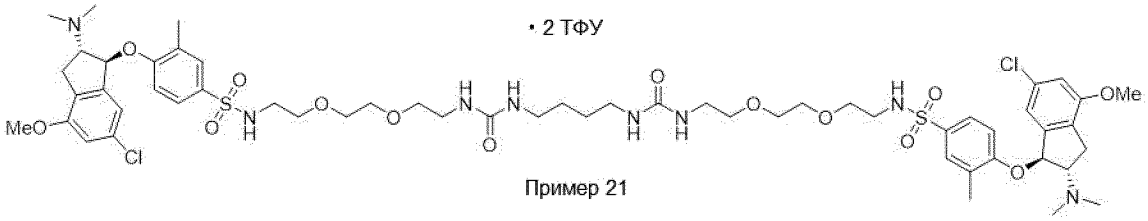
Пример 20

[0267] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2U путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (удерживали 90,0% CH_3CN 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 64,5 мг (39%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*):

1431,30 [M+100]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 7,78 (с, 2H), 7,63 (с, 2H), 7,48 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,01 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,63-3,60 (м, 4H), 3,59-3,50 (м, 14H), 3,38-3,33 (м, 4H), 3,32-3,30 (м, 4H), 3,19-3,12 (м, 4H), 3,10-3,07 (м, 4H), 2,97 (к, *J*=7,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 12H), 2,28 (с, 6H), 1,49 (с, 4H).

^{19}F ЯМР (метанол-*d*4, 376 МГц) δ: -75,47 (с, 6F).

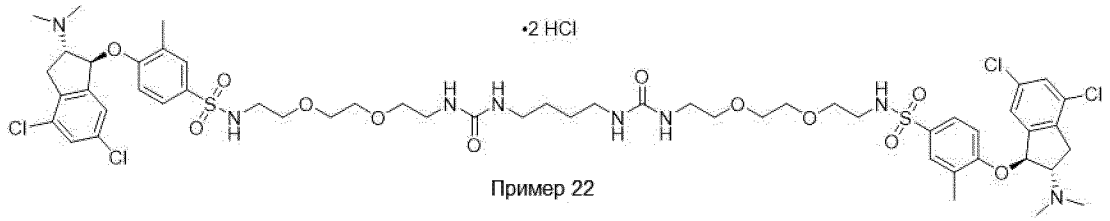
Пример 21: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси) этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 21

[0268] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2V путем образования димера. Очистку выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (15% CH_3CN до 33% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 69,6 мг (16%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1225 [M+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,81-7,68 (м, 4H), 7,41 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,94 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 6,70 (д, *J*=1,3 Гц, 2H), 6,01 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,61 (с, 7H), 3,86 (с, 6H), 3,66-3,45 (м, 18H), 3,27 (д, *J*=5,7 Гц, 3H), 3,08 (дт, *J*=10,8, 5,0 Гц, 9H), 2,80 (дд, *J*=16,2, 8,0 Гц, 2H), 2,49 (с, 12H), 2,26 (с, 6H), 1,51-1,43 (м, 4H).

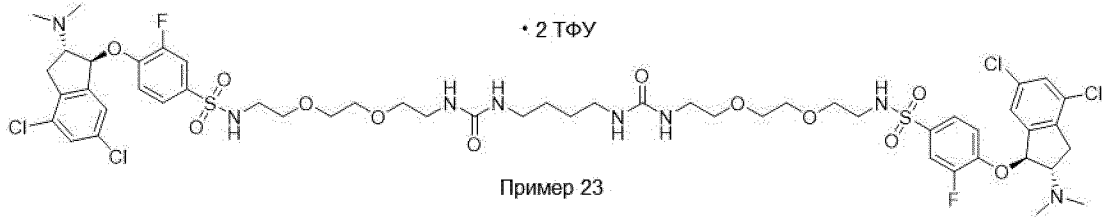
Пример 22: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины дигидрохлорид***



Пример 22

[0269] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2W путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C_{18} OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (80,0% CH_3CN до 90,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Продукт обрабатывали хлороводородом и лиофилизировали. В результате получали 566 мг (62%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1233,53 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,87- 7,75 (м, 4H), 7,53 (т, *J*=3,6 Гц, 4H), 7,11 (с, 2H), 6,64 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,51 (тд, *J*=8,4, 6,7 Гц, 2H), 3,72 (дд, *J*=16,4, 8,4 Гц, 2H), 3,65-3,48 (м, 16H), 3,41-3,31 (м, 6H), 3,16 (с, 4H), 3,10 (т, *J*=12,4 Гц, 10H), 3,01 (с, 6H), 2,33 (с, 6H), 1,53 (дт, *J*=6,4, 3,6 Гц, 4H).

Пример 23: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

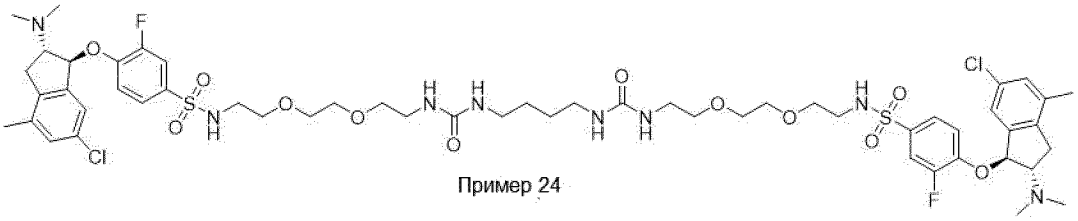


Пример 23

[0270] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2X путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (73% CH_3CN до 87% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 122,2 мг (23%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1241,5 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,75-7,58 (м, 6H), 7,43 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 5,97 (д, *J*=5,8 Гц, 2H),

3,61-3,46 (м, 17H), 3,35-3,20 (м, 7H), 3,13-3,05 (м, 7H), 2,91 (дд, *J*=16,7, 7,4 Гц, 2H), 2,33 (с, 12H), 1,51-1,43 (м, 4H).

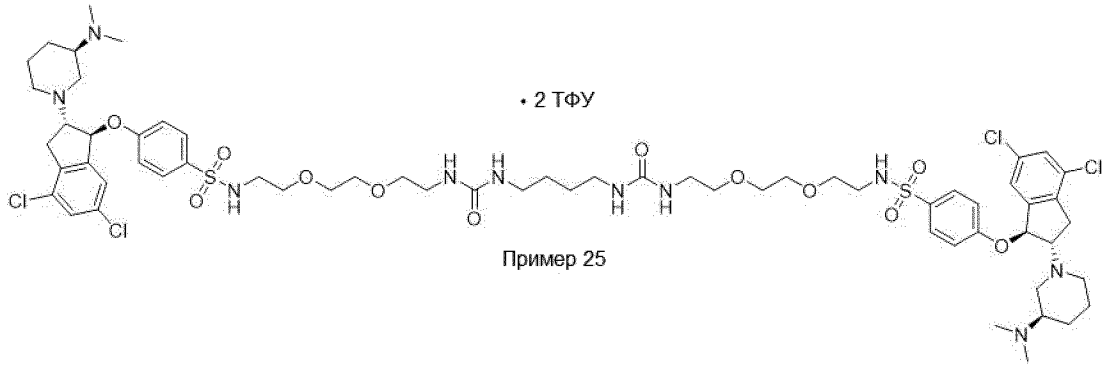
Пример 24: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 24

[0271] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2Y путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (50,0% CH_3CN до 67,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 132,5 мг (12%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1200 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,75-7,55 (м, 6H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 2H), 5,95-5,89 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,61-3,43 (м, 19H), 3,31-3,24 (д, *J*=5,4 Гц, 3H), 3,24-3,05 (м, 11H), 2,86-2,75 (дд, *J*=16,2, 7,4 Гц, 2H), 2,36-2,27 (д, *J*=18,7 Гц, 18H), 1,51-1,43 (м, 4H),.

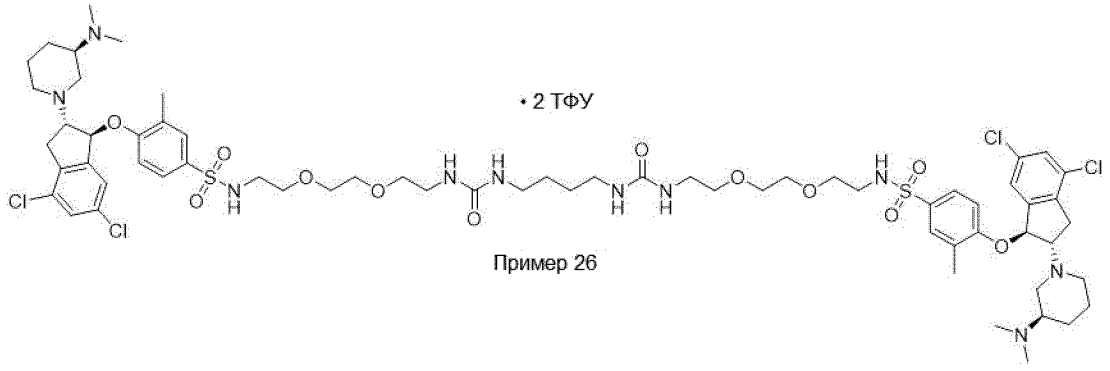
Пример 25: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 25

[0272] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2Z путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 62,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 203,4 мг (58%) целевого соединения в виде желтого масла. МС (*m/z*): 1371 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,93-7,85 (м, 4H), 7,46 (т, *J*=2,1 Гц, 2H), 7,34 (д, *J*=8,6 Гц, 4H), 7,16-7,10 (м, 2H), 6,29 (дд, *J*=15,1, 6,7 Гц, 2H), 4,00 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,62-3,24 (м, 23H), 3,20-2,99 (м, 14), 2,92 (с, 5), 2,83 (с, 8), 2,73 (с, 1H), 2,11 (с, 2H), 1,96 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 1,79 (дд, *J*=10,9, 9,1 Гц, 4H), 1,41-1,51 (м, 4H).

Пример 26: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

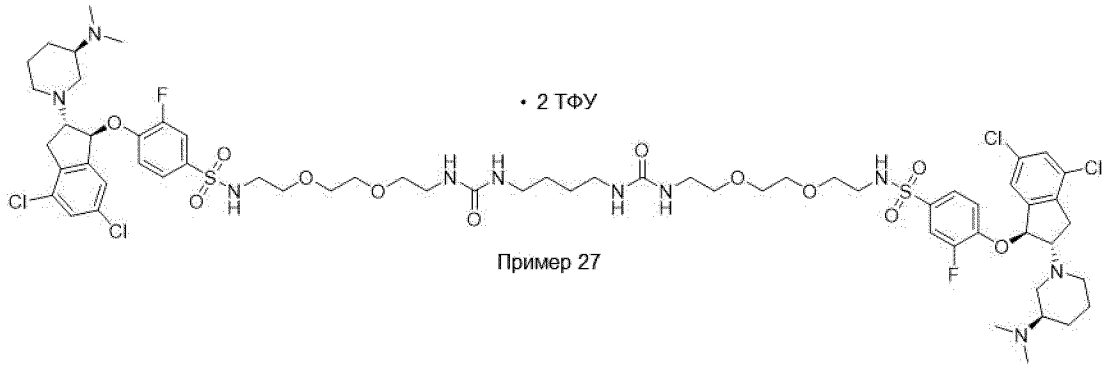


Пример 26

[0273] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AA путем образования димера. Очистку выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода

(0,05% NH_4OH) и CH_3CN (изократическое элюирование 61,0% CH_3CN за 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 90,6 мг (13%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1398,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80-7,67 (м, 4H), 7,50-7,38 (м, 4H), 7,16-7,10 (м, 2H), 5,99 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,62-3,46 (м, 18H), 3,32-3,23 (м, 6H), 3,07 (дт, *J*=29,7, 5,8 Гц, 10H), 2,91 (дд, *J*=16,4, 8,0 Гц, 4H), 2,27 (с, 8H), 2,14 (с, 16H), 1,95 (д, *J*=12,6 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,52-1,44 (м, 4H), 1,28-1,15 (м, 2H).

Пример 27: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

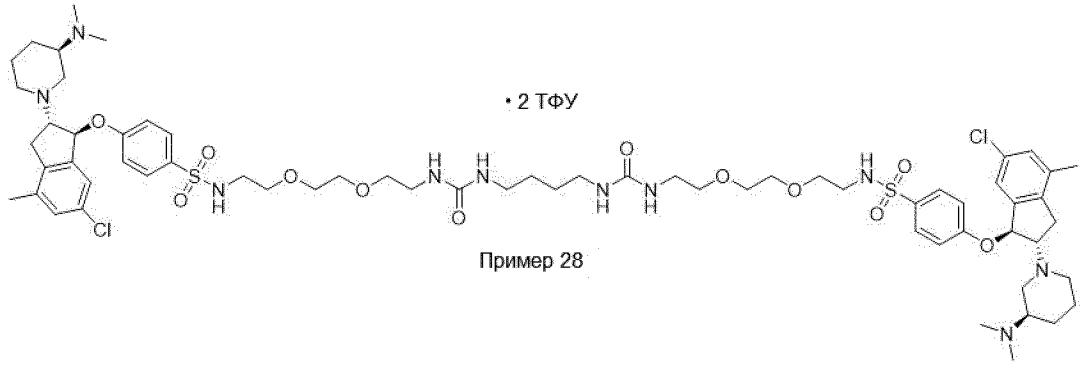


Пример 27

[0274] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AB путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (29,0% CH_3CN до 33,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 267 мг (65%) целевого соединения в виде бесцветного масла. МС (*m/z*): 1407 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,76-7,57 (м, 6H), 7,45 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,22-7,17 (м, 2H), 6,11 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,86 (тд, *J*=7,7, 5,8 Гц, 2H), 3,54 (дтд, *J*=21,8, 5,5, 2,6 Гц, 17H), 3,31-3,21 (м, 5H), 3,17-2,99 (м, 13H), 2,87 (с, 16H), 2,52 (т, *J*=9,8 Гц, 2H), 2,03 (с, 2H), 1,88 (дд, *J*=11,2, 6,6 Гц, 2H), 1,78-1,61 (м, 4H), 1,51-1,41 (м, 4H).

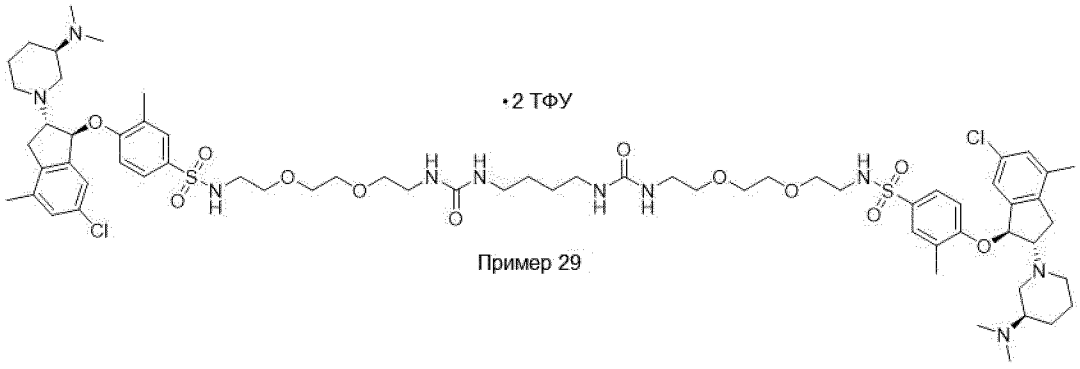
Пример 28: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-***

[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторукусусная кислота)



[0275] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AC путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 34,0% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 210,2 мг (18%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1331,7 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,94-7,85 (м, 4H), 7,38-7,30 (м, 4H), 7,24-7,19 (м, 2H), 6,97 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 6,36 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,15 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,66-3,33 (м, 24H), 3,32-3,20 (м, 6H), 3,16-3,04 (м, 10H), 2,82 (с, 14H), 2,31 (с, 6H), 2,18 (д, *J*=11,9 Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,94-1,73 (м, 4H), 1,47 (г, *J*=3,0 Гц, 4H).

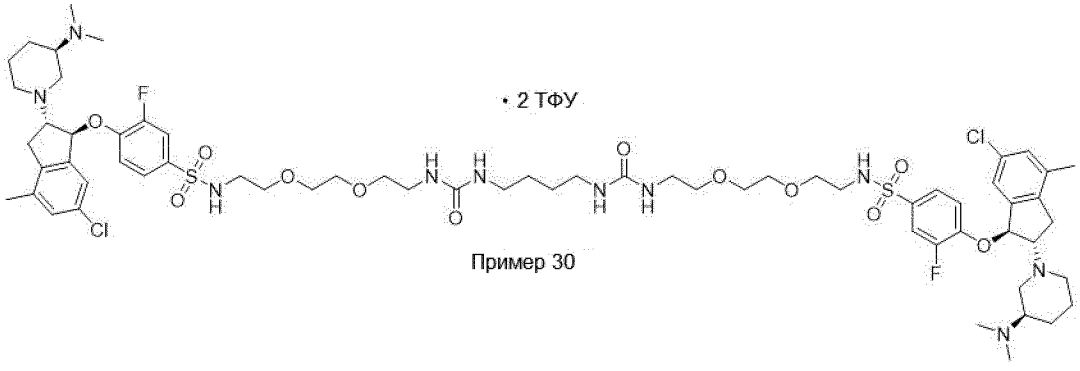
Пример 29: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 29

[0276] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AD путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (31,0% CH_3CN до 36,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 163,7 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1359,75 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,80-7,65 (м, 4H), 7,43 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,92 (д, *J*=1,3 Гц, 2H), 6,23 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,00 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,50 (дт, *J*=16,7, 4,6 Гц, 19H), 3,41-3,29 (м, 4H), 3,24 (д, *J*=5,4 Гц, 3H), 3,16 (с, 2H), 3,03 (тт, *J*=12,2, 6,5 Гц, 15H), 2,80 (с, 14H), 2,26 (д, *J*=14,0 Гц, 12H), 2,10 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,77 (с, 4H), 1,49-1,38 (м, 4H).

Пример 30: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

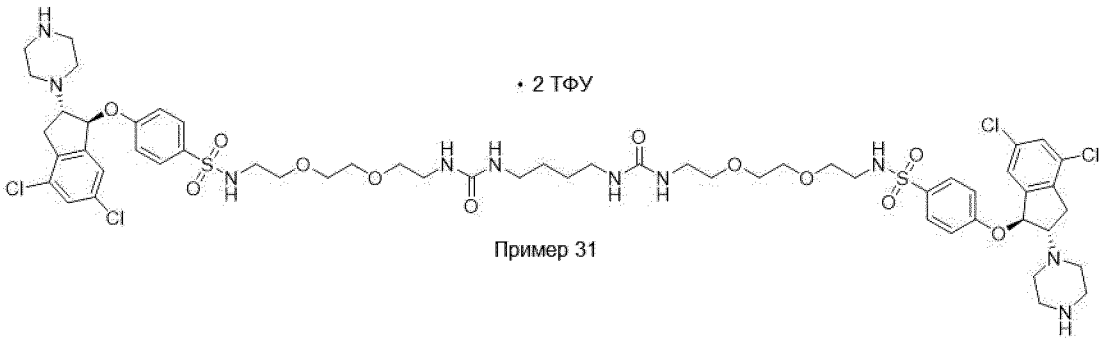


Пример 30

[0277] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AE путем образования димера. Очистку с помощью препаративной

ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (31,0% CH_3CN до 36,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 161,2 мг (61%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1368 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,65 (дт, *J*=19,4, 8,6 Гц, 6H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,98 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 6,22 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,60-3,20 (м, 23H), 3,07 (т, *J*=5,5 Гц, 12H), 2,84 (с, 12H), 2,71 (с, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,09 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,75 (с, 5H), 1,44 (дд, *J*=4,1, 2,7 Гц, 4H).

Пример 31: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

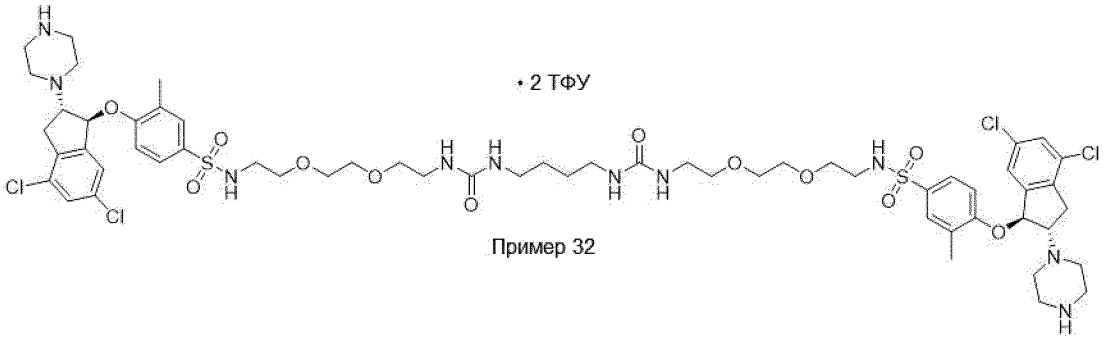


Пример 31

[0278] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AF путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 52,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 122,7 мг (40%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1287 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,95-7,84 (м, 4H), 7,46 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,39-7,29 (м, 4H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,09 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,77-3,48 (м, 19H), 3,28 (дд, *J*=11,7, 6,7 Гц, 6H), 3,14- 2,86 (м, 10H), 1,55-1,44 (м, 4H).

Пример 32: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-***

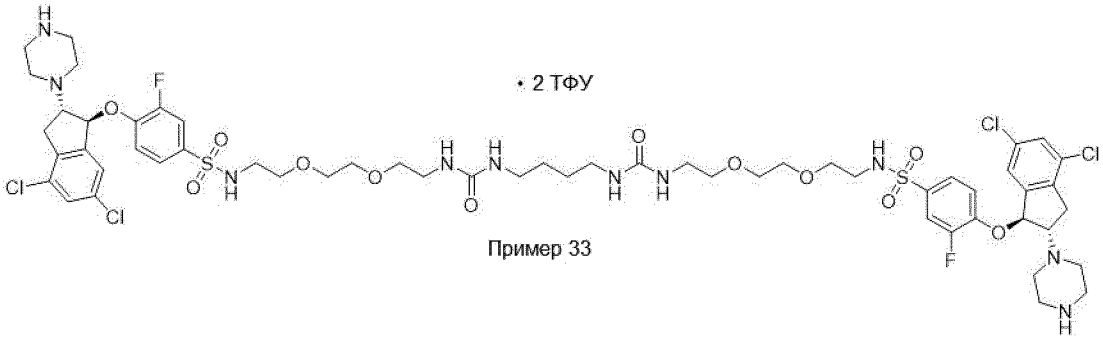
инден-1-ил]окси]-3-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бути
л]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)



Пример 32

[0279] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AG путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (35,0% CH_3CN до 55,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 183,2 мг (60%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1316,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,82-7,70 (м, 4H), 7,54-7,43 (м, 5H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,09 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,72 (тд, *J*=7,9, 6,0 Гц, 2H), 3,64-3,49 (м, 16H), 3,28 (дт, *J*=17,6, 5,2 Гц, 13H), 3,16-2,79 (м, 19H), 2,29 (с, 6H), 1,49 (п, *J*=3,4 Гц, 4H).

Пример 33: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-***
фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)

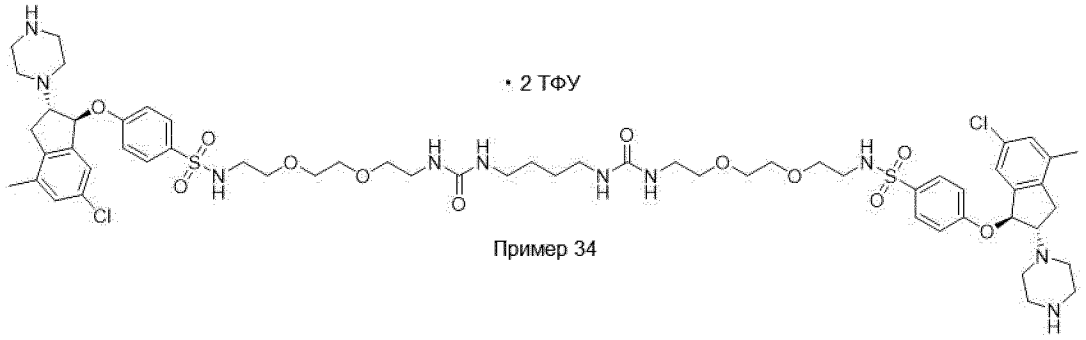


Пример 33

[0280] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AH путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях:

колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (22,0% CH_3CN до 42,0% за 11 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 419,2 мг (69%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1323 [M+H]. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,75-7,52 (м, 6H), 7,42 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,04 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,72 (тд, *J*=7,7, 5,8 Гц, 2H), 3,60-3,43 (м, 16H), 3,29-3,12 (м, 13H), 3,13-2,72 (м, 19H), 1,44 (п, *J*=3,3 Гц, 4H).

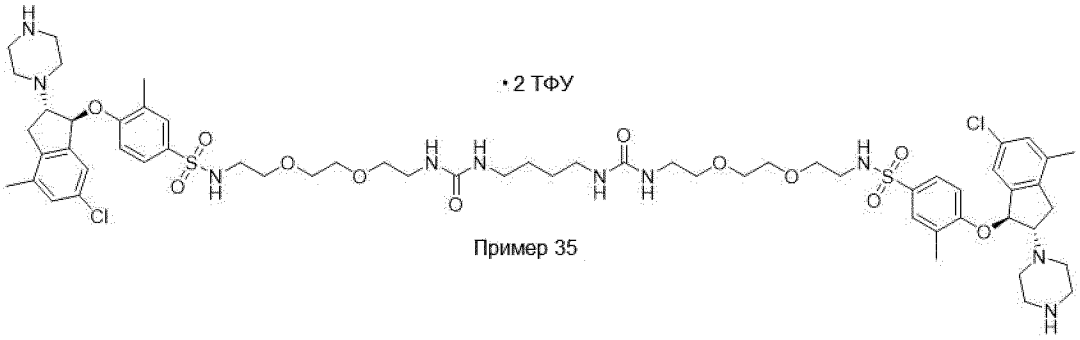
Пример 34: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 34

[0281] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AI путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (20% CH_3CN до 38% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 288,6 мг (64%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1245 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91-7,82 (м, 4H), 7,34-7,25 (м, 4H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,98 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 6,00 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,69-3,46 (м, 18H), 3,32-3,03 (м, 22H), 2,97-2,79 (м, 10H), 2,29 (с, 6H), 1,47 (п, *J*=3,3 Гц, 4H).

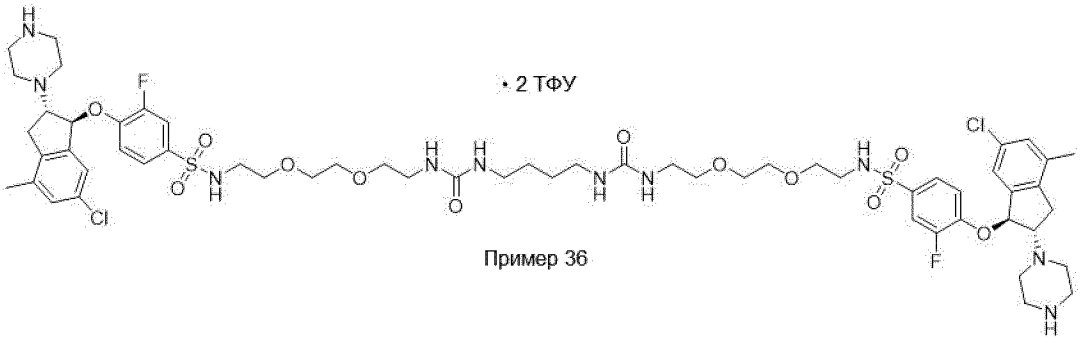
Пример 35: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 35

[0282] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AJ путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (22% CH_3CN до 38% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 303,9 мг (66%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 638,15 $[M/2+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80-7,67 (м, 4H), 7,43 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,96 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 6,02 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,61-3,46 (м, 16H), 3,32-3,15 (м, 14H), 3,08 (дт, *J*=15,4, 5,7 Гц, 8H), 2,89 (ддт, *J*=22,8, 13,6, 6,0 Гц, 10H), 2,28 (д, *J*=16,7 Гц, 12H), 1,47 (п, *J*=3,2 Гц, 4H).

Пример 36: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;бис(трифторуксусная кислота)***

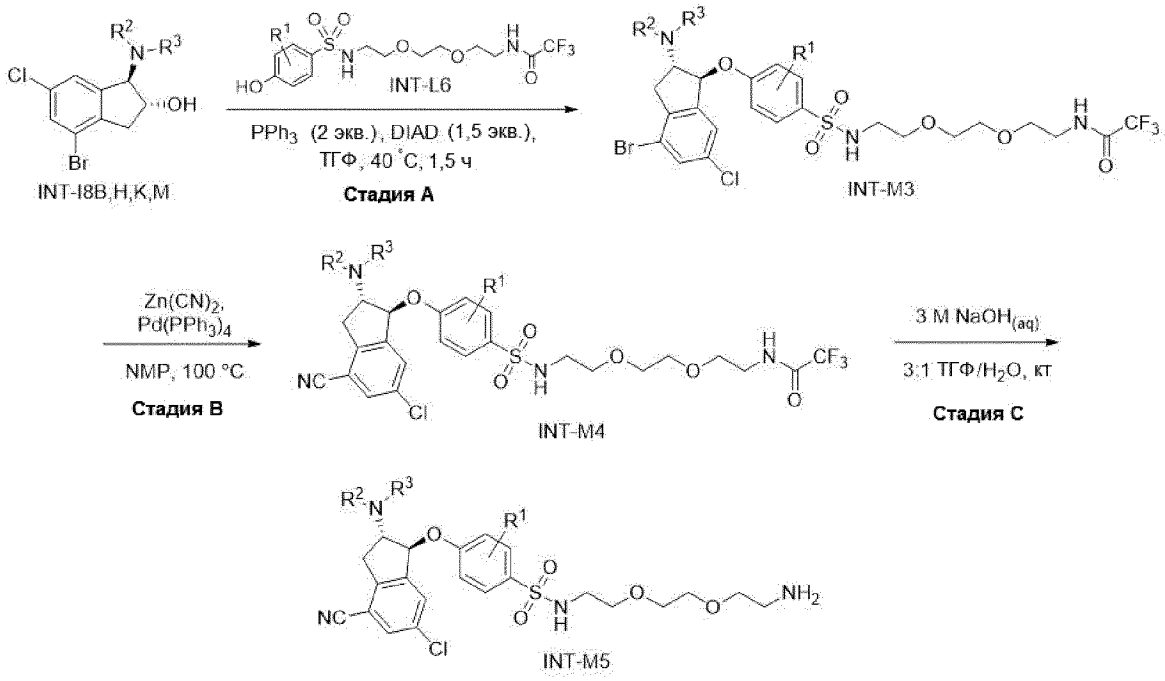


Пример 36

[0283] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M2AK путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до

38,0% за 11 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 358,1 мг (59%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1281 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,74-7,51 (м, 6H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,99 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 6,01 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,69 (тд, *J*=7,6, 5,6 Гц, 2H), 3,60-3,42 (м, 16H), 3,29-3,01 (м, 22H), 2,88 (тк, *J*=11,5, 6,9, 5,7 Гц, 10H), 2,27 (с, 6H), 1,50-1,39 (м, 4H).

Альтернативный путь синтеза мономеров



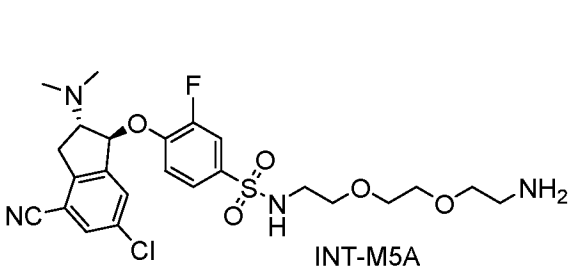
[0284] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали бромаминоинданол INT-I8 (1 экв.), фенол INT-L6 (1,2 экв.), тетрагидрофуран (0,43 М) и PPh_3 (1,5 экв.). Колбу нагревали до 40-45°C с последующим добавлением DIAD (1,5 экв.) по каплям в течение 15-20 мин. Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (0-80%), что давало сульфонамид INT-M3.

[0285] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали INT-M3 (1 экв.), NMP (0,1 М), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 экв.) и $Zn(CN)_2$ (0,6 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические слои объединяли, 3 раза промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием

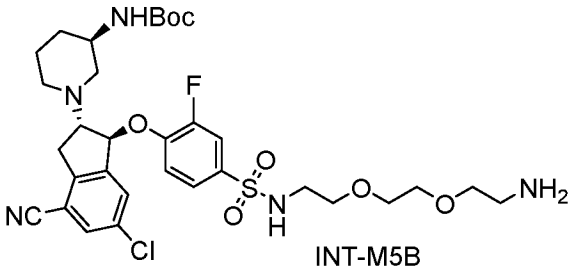
этилацетата/петролейного эфира (0-80%), что давало 4-цианоаминоинданолы INT-M4.

[0286] **Стадия C:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-M4 (1 экв.), тетрагидрофуран (0,066 М) и гидроксид натрия (3 М, 7,5 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 4 раза этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5:1), что давало аминный мономер INT-M5.

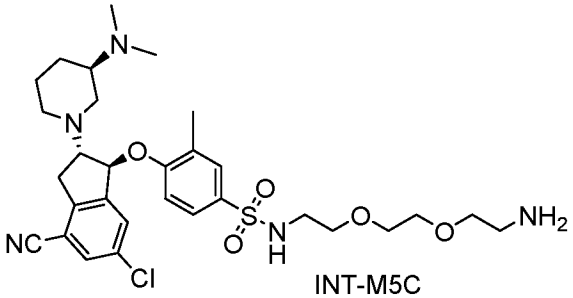
[0287] Следующие промежуточные соединения были получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным аминоинданолам INT-I8 и линкерам INT-L6:



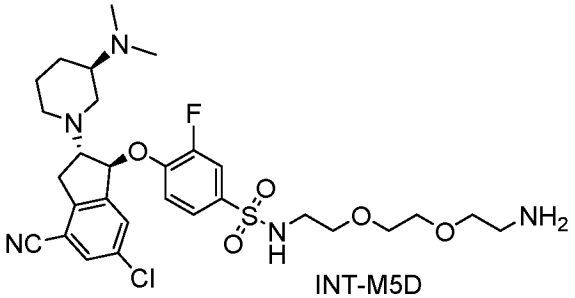
INT-M5A



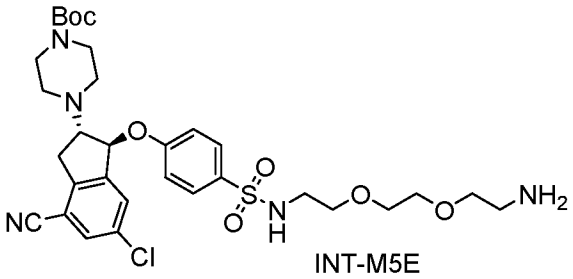
INT-M5B



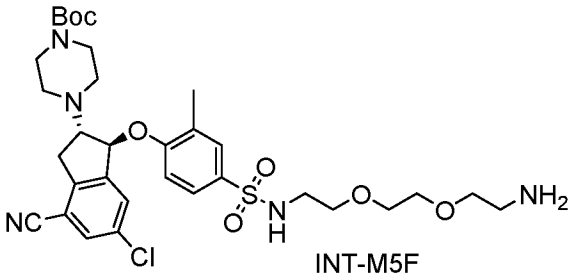
INT-M5C



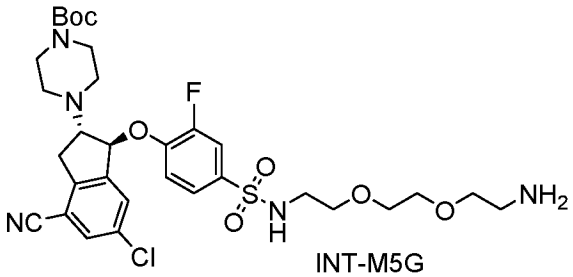
INT-M5D



INT-M5E



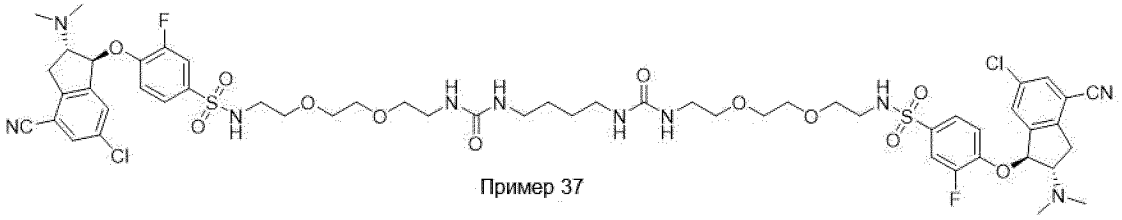
INT-M5F



INT-M5G

[0288] **Общая методика синтеза димерных продуктов:** Превращение мономеров INT-M5 протекало в соответствии с той же последовательностью, что и превращение INT-M2 в требуемые димерные Продукты 1 (с последующим снятием Boc-защиты или без нее, как необходимо).

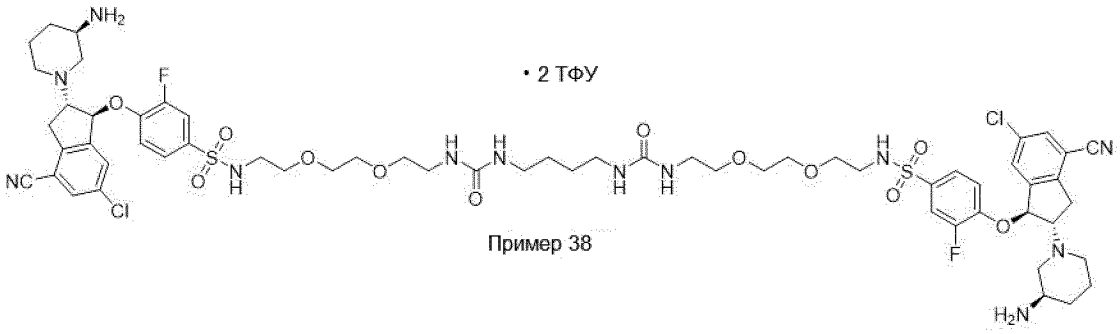
Пример 37: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 37

[0289] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5A путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (55,0% CH_3CN до 59,0% за 7 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 64,8 мг (6%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1223,6 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,77 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,75-7,62 (м, 6H), 7,53-7,47 (м, 2H), 6,00 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,65 (к, *J*=7,3 Гц, 2H), 3,60-3,52 (м, 8H), 3,50 (тд, *J*=5,5, 2,1 Гц, 8H), 3,31 (м, 4H), 3,28 (д, *J*=5,4 Гц, 3H), 3,15-3,04 (м, 10H), 2,36 (с, 12H), 1,47 (п, *J*=3,2 Гц, 4H).

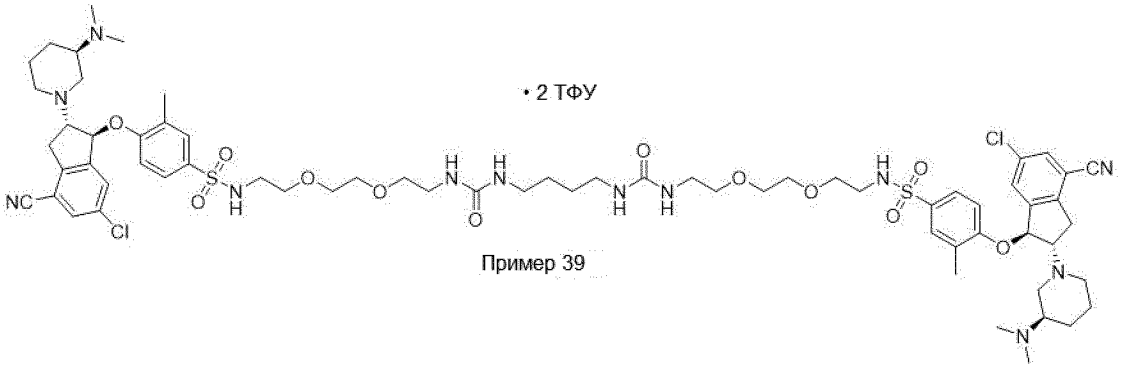
Пример 38: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 38

[0290] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5B путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (29,0% CH_3CN до 33,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 302,6 мг (59%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1331 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80 (д, *J*=1,9 Гц, 2Н), 7,77-7,58 (м, 7Н), 7,54 (д, *J*=2,3 Гц, 2Н), 6,14-6,04 (м, 2Н), 3,84 (д, *J*=16,5 Гц, 2Н), 3,54 (дтд, *J*=23,1, 5,3, 3,1 Гц, 17Н), 3,38 (дд, *J*=18,7, 7,4 Гц, 5Н), 3,19 (дт, *J*=75,2, 5,4 Гц, 15Н), 2,98 (с, 3Н), 2,76 (с, 2Н), 2,61 (с, 5Н), 1,93 (с, 3Н), 1,85 (с, 2Н), 1,65 (с, 2Н), 1,56 (с, 3Н), 1,47 (п, *J*=3,3 Гц, 4Н).

Пример **39**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

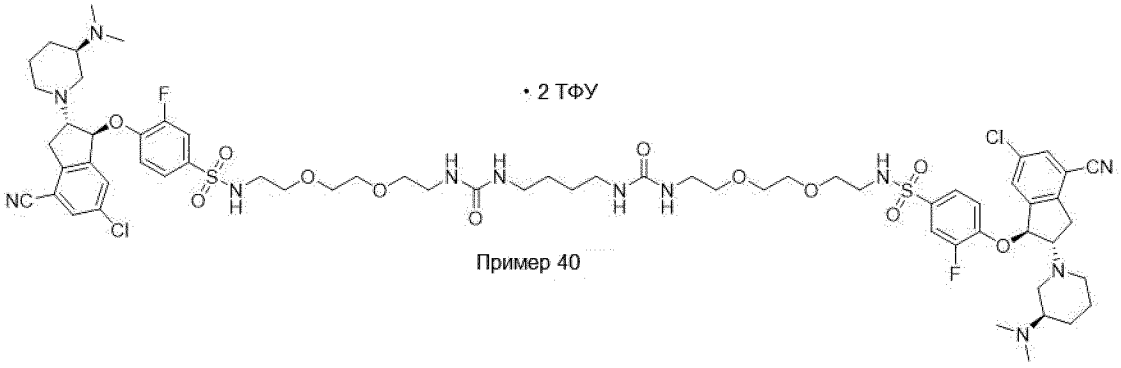


Пример 39

[0291] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5C путем образования димера. Очистку выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода

(0,05% NH_4OH) и CH_3CN (47,0% CH_3CN до 48,0% за 15 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 52,9 мг (10%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1381,85 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80-7,67 (м, 6H), 7,53-7,44 (м, 4H), 6,02 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,69-3,46 (м, 20H), 3,39 (дд, *J*=16,7, 8,0 Гц, 2H), 3,28 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,15-2,99 (м, 12H), 2,92 (д, *J*=11,1 Гц, 2H), 2,28 (с, 8H), 2,15 (с, 16H), 1,95 (д, *J*=12,9 Гц, 2H), 1,80 (дт, *J*=13,8, 3,4 Гц, 2H), 1,65-1,43 (м, 6H), 1,23 (ддт, *J*=20,4, 12,3, 6,6 Гц, 2H).

Пример 40: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

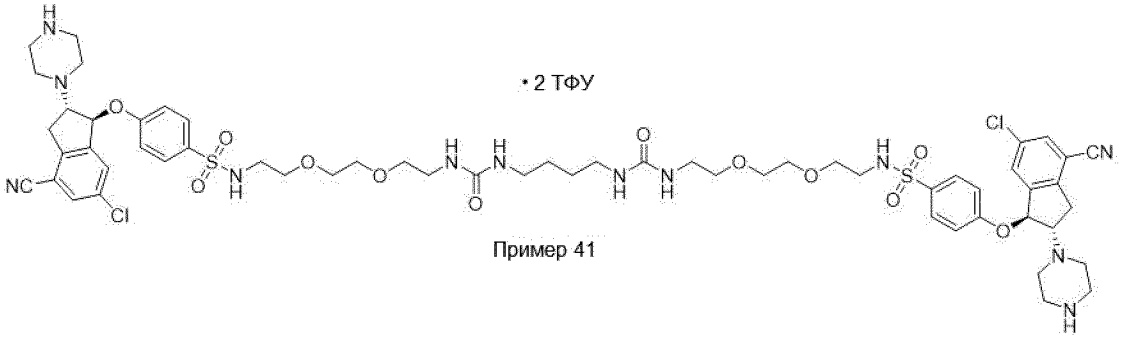


Пример 40

[0292] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5D путем образования димера. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 40,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 334 мг (73%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1387 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,77-7,59 (м, 6H), 7,54 (дд, *J*=1,8, 0,8 Гц, 2H), 6,16 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,97 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,54 (дтд, *J*=22,5, 5,4, 2,9 Гц, 17H), 3,46-3,17 (м, 13H), 3,14-3,05 (м, 8H), 2,87 (с, 16H), 2,55 (т, *J*=9,8 Гц, 2H), 2,06 (т, *J*=11,1 Гц, 2H), 1,90 (дд, *J*=10,2, 5,1 Гц, 2H), 1,69 (к, *J*=10,9, 10,0 Гц, 4H), 1,53-1,41 (м, 4H).

Пример 41: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-***

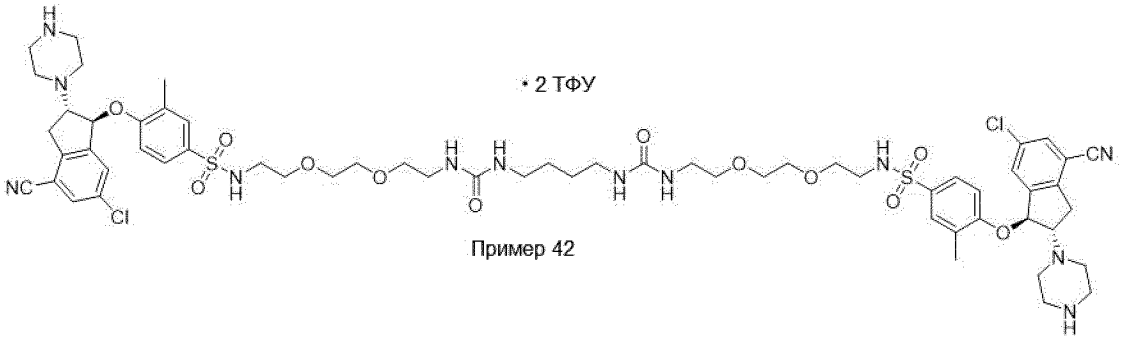
[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-
ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)



Пример 41

[0293] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5E путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (28,0% CH_3CN до 29,0% за 7 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 326,1 мг (53%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1267 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,92-7,89 (м, 4H), 7,77 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,47 (дд, *J*=1,8, 0,9 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 6,09 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,76 (тд, *J*=7,9, 6,0 Гц, 2H), 3,62-3,46 (м, 16H), 3,38 (дд, *J*=16,8, 8,0 Гц, 2H), 3,26 (дт, J=14,7, 5,2 Гц, 11H), 3,20-3,03 (м, 10H), 2,88 (кт, *J*=12,8, 4,5 Гц, 8H), 1,51-1,43 (м, 4H).

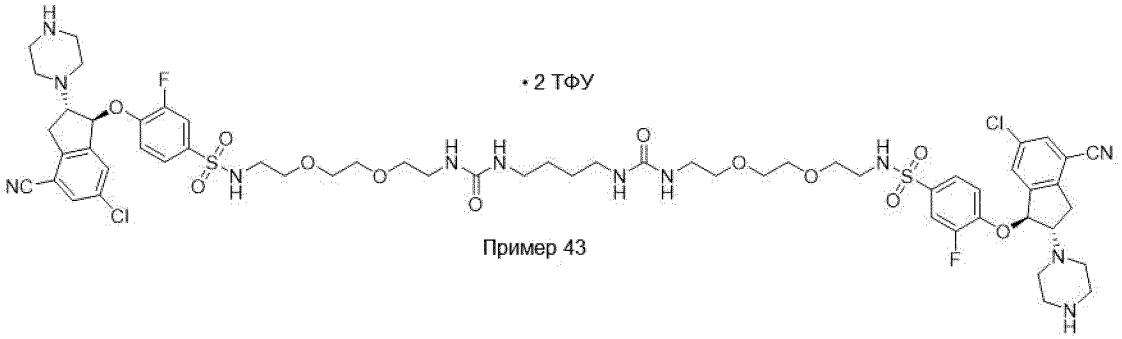
Пример **42**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 42

[0294] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5F путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 40,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 361,4 мг (59%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1297,70 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,79-7,64 (м, 6H), 7,48-7,39 (м, 4H), 6,08 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,76 (тд, *J*=7,9, 6,0 Гц, 2H), 3,60-3,30 (м, 19H), 3,29-2,75 (м, 29H), 2,24 (с, 6H), 1,50-1,39 (м, 4H).

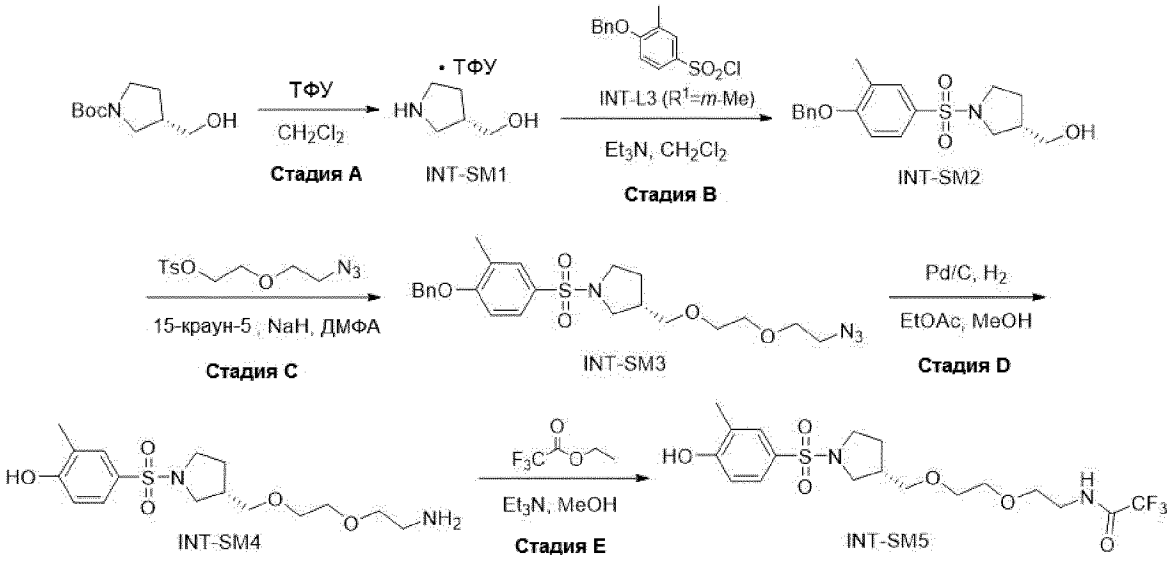
Пример 43: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 43

[0295] Получали в соответствии с Общей схемой выше из INT-M5G путем образования димера и снятия Boc-защиты. Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 42,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 355,1 мг (81%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1303 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,80-7,47 (м, 10H), 6,06 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,80 (тд, *J*=7,9, 6,0 Гц, 2H), 3,51 (дтд, *J*=17,3, 5,2, 2,4 Гц, 16H), 3,42-3,01 (м, 24H), 2,86 (тк, *J*=13,2, 7,8, 6,3 Гц, 8H), 1,50-1,39 (м, 4H).

Схема синтеза гидроксиметилпирролидинового линкера:



[0296] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали *трет*-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,48 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 250 мг (99%) соли (3*S*)-пирролидин-3-илметанола и трифторуксусной кислоты в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на **Стадии B.**

[0297] **Стадия B:** В круглодонную колбувместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали (3*S*)-пирролидин-3-илметанол (125 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (5 мл) и триметиламин (0,5 мл, 3 экв.). Затем по каплям добавляли раствор 4-(бензилокси)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида (INT-L3, где R^1=*м*-метил, 360 мг, 1,21 ммоль, 0,98 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), что давало 400 мг (90%) [(3*S*)-1-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метанола в виде желтого масла.

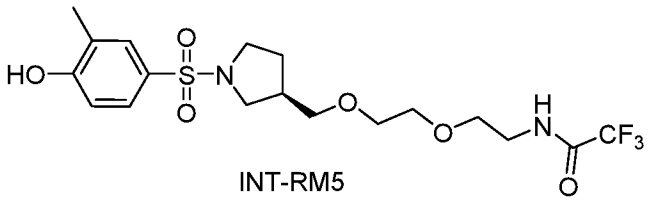
[0298] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с

помощью азота, помещали гидрид натрия (763 мг, 31,79 ммоль, 3 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (60 мл), INT-SM2 (2,3 г, 6,36 ммоль, 1 экв.), 15-краун-5 (3,8 мл, 3 экв.) и 1-[2-(2-азидоэтокси)этокси]сульфонил-4-метилбензол (2,7 г, 9,46 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 4×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), что давало 1,2 г (40%) (3*S*)-3-[[2-(2-азидоэтокси)этокси]метил]-1-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонил]пирролидина (INT-SM3) в виде желтого масла.

[0299] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью водорода, помещали азид INT-SM3 (1,2 г, 2,53 ммоль, 1 экв.), этилацетат (6 мл), метанол (6 мл) и палладий на угле (500 мг). Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, чтобы удалить палладий, и фильтрат концентрировали под вакуумом. В результате получали 740 мг (82%) 4-[(3*S*)-3-[[2-(2-аминоэтокси)этокси]метил]пирролидин-1-сульфонил]-2-метилфенола (INT-SM4) в виде желтого масла.

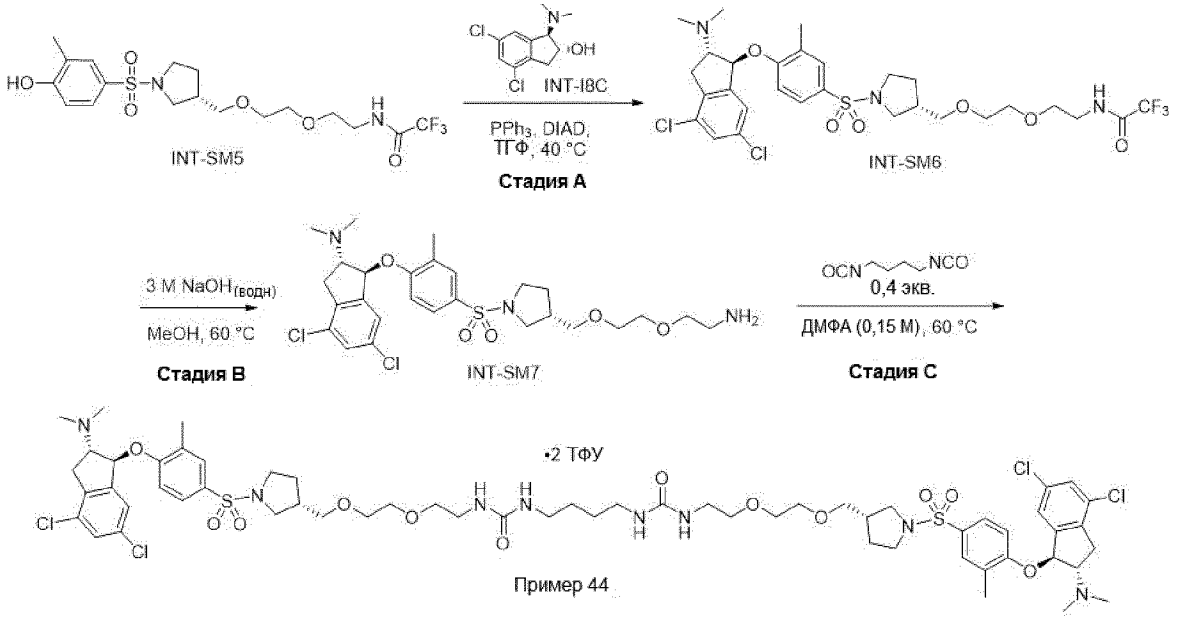
[0300] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-SM4 (740 мг, 2,06 ммоль, 1 экв.), метанол (8 мл), триэтиламин (41,7 мг, 0,41 ммоль, 0,20 экв.) и этил-2,2,2-трифторацетат (0,75 мл, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), что давало 800 мг (85%) 2,2,2-трифтор-*N*-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-гидрокси-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]ацетамида (INT-SM5) в виде желтого масла.

[0301] *R*-энантиомер INT-SM5 получали по аналогичной методике, исходя из *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата. Это давало INT-RM5:



INT-RM5

Схема синтеза продукта гидроксиметилпирролидинового димера:



[0302] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали фенол INT-SM5 (300 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.), аминоинданол INT-I8C (162,47 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (1,5 мл). Затем добавляли PPh_3 (260 мг, 0,99 ммоль, 1,5 экв.) при 40 °C, а потом по каплям добавляли DIAD (0,195 мл, 1,5 экв.) при перемешивании при 40 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (2/1), что давало 400 мг (89%) *N*-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-2,2,2-трифторацетамида (INT-SM6) в виде желтого масла.

[0303] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали INT-SM6 (400 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.) и метанол (4 мл) с последующим добавлением гидроксида натрия (3 М, 1 мл). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×20 мл

насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5/1), что давало 300 мг (87%) (1*S*,2*S*)-1-[4-[(3*S*)-3-[[2-(2-аминоэтокси)этокси]метил]пирролидин-1-сульфонил]-2-метилфенокси]-4,6-дихлор-*N*,*N*-диметил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-амина (INT-SM7) в виде желтого масла.

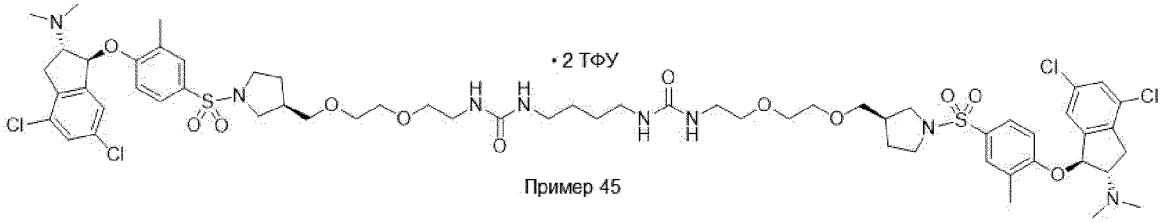
[0304] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-SM7 (300 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (3,4 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (0,029 мл, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (35,0% CH_3CN до 48,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 44: ***3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

[00205] **Стадии A-C** давали 221,4 мг (28%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m*/*z*): 1313 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,82-7,70 (м, 4H), 7,57-7,47 (м, 4H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,49 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,50 (тд, *J*=8,4, 6,6 Гц, 2H), 3,70 (дд, *J*=16,5, 8,6 Гц, 2H), 3,57-3,53 (м, 4H), 3,53-3,44 (м, 8H), 3,40-3,31 (м, 6H), 3,29-3,16 (м, 10H), 3,12-3,07 (м, 6H), 3,05 (с, 12H), 2,38 (п, *J*=6,7 Гц, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,92 (тд, *J*=12,8, 7,4 Гц, 2H), 1,65-1,51 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 4H).

Пример 45: ***3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-***

3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)

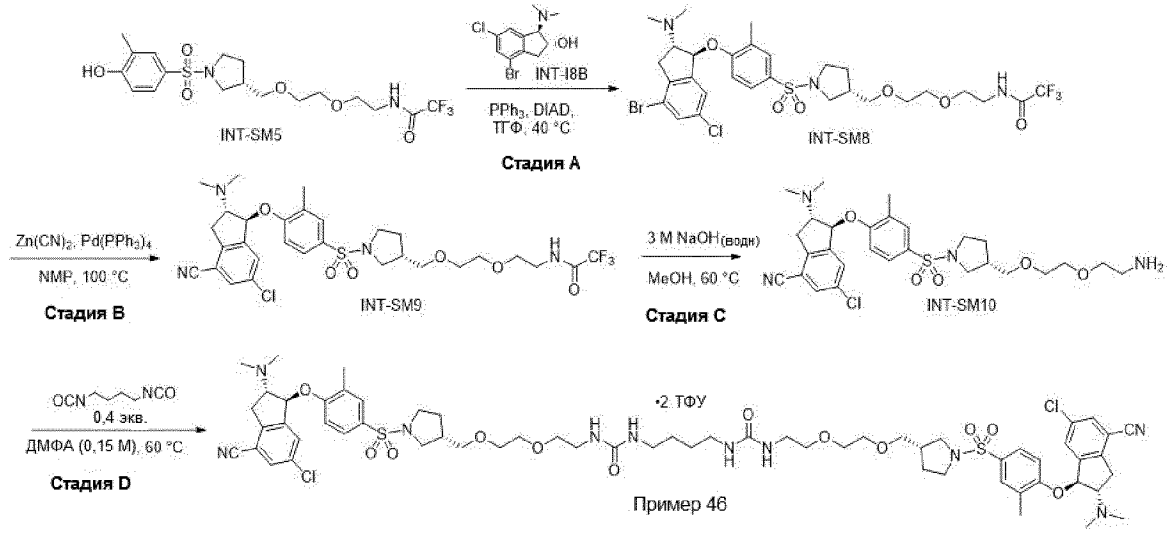


Пример 45

[0305] Исходя из *R*-энантиомера INT-RM5 и INT-I8C, **Стадии A-C** давали 306 мг (67%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1314 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-d4, 400 МГц) δ 7,82-7,70 (м, 4H), 7,56-7,48 (м, 4H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,51 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,49 (тд, *J*=8,5, 6,6 Гц, 2H), 3,70 (дд, *J*=16,5, 8,6 Гц, 2H), 3,59-3,44 (м, 12H), 3,41-3,03 (м, 33H), 2,32 (с, 8H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,58 (дк, *J*=14,5, 7,4 Гц, 2H), 1,49-1,41 (м, 4H).

Схема синтеза продукта димера циано-содержащего гидроксиметилпирролидина:

Пример **46**: ***3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 46

[0306] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали фенол INT-SM5 (500 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.), аминоинданол INT-I8B (320 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.),

тетрагидрофуран (2,5 мл) и PPh_3 (433 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.). При нагревании до 40°C на масляной бане по каплям при перемешивании добавляли DIAD (0,33 мл, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (2/1), что давало 700 мг (88%) *N*-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4-бром-6-хлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-2,2,2-трифторацетамида (INT-SM8) в виде желтого масла.

[0307] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали бромаминоинданол INT-SM8 (640 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.), NMP (7 мл), $Zn(CN)_2$ (62 мг, 0,60 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (102 мг, 0,09 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Полученную взвесь разбавляли водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 3×20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), что давало 550 мг (93%) *N*-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-2,2,2-трифторацетамида (INT-SM9) в виде желтого масла.

[0308] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали INT-SM9 (550 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) и метанол (7 мл) с последующим добавлением гидроксида натрия (3 $M_{(водн)}$, 1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, фильтровали и концентрировали до твердого вещества при пониженном давлении. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5/1), что давало 460 мг (98%) (1*S*,2*S*)-1-[4-[(3*S*)-3-[[2-(2-аминоэтокси)этокси]метил]пирролидин-1-сульфонил]-2-

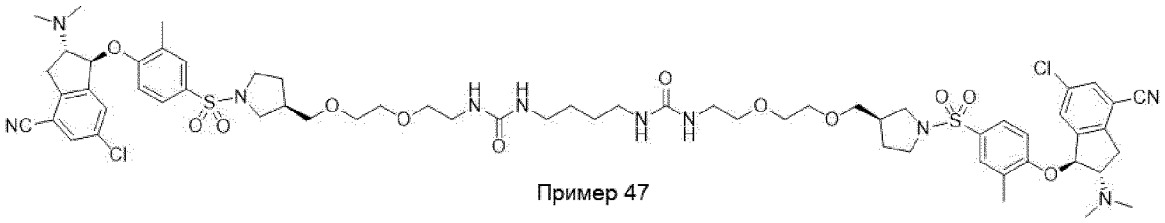
метилфенокси]-6-хлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила (INT-SM10) в виде желтого масла.

[0309] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-SM10 (460 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (5,5 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (52,4 мг, 0,37 ммоль, 0,47 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (32,0% CH_3CN до 54,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 46: ***3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

[00206] **Стадии A-D** давали 130,6 мг (11%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1295 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,89 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,85-7,70 (м, 4H), 7,54 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 6,56 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 4,63-4,49 (м, 2H), 3,83 (дд, *J*=16,7, 8,5 Гц, 2H), 3,61-3,04 (м, 46H), 2,33 (с, 8H), 1,94 (дт, *J*=13,5, 6,8 Гц, 2H), 1,59 (дд, *J*=13,1, 7,2 Гц, 2H), 1,47 (дд, *J*=3,7, 3,0 Гц, 4H).

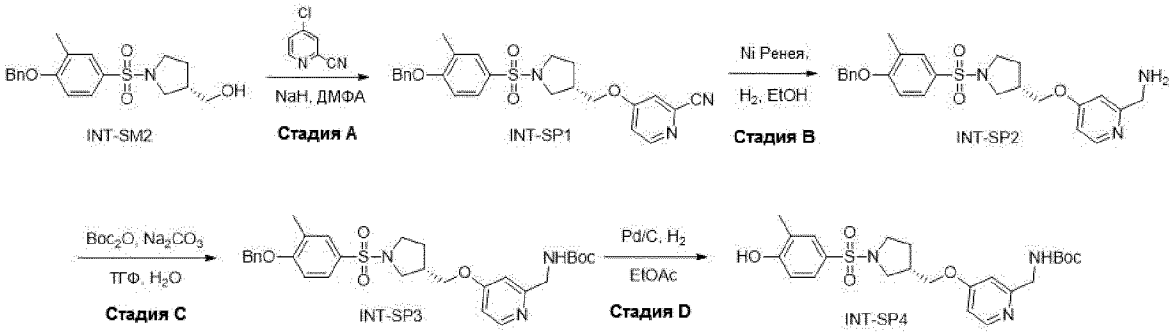
Пример **47**: ***3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 47

[0310] Исходя из *R*-энантиомера INT-RM5 и INT-I8B, **Стадии A–D** давали 248 мг (27%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1293 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,78–7,65 (м, 6H), 7,51 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,45–7,40 (м, 2H), 6,00 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,64–3,45 (м, 14H), 3,44–3,14 (м, 14H), 3,14–3,02 (м, 8H), 2,35 (с, 12H), 2,27 (с, 6H), 1,91 (дтд, *J*=12,8, 7,5, 5,4 Гц, 2H), 1,57 (дк, *J*=14,3, 7,3 Гц, 2H), 1,47 (п, *J*=3,3 Гц, 4H).

Схема синтеза пиридинилового линкера:



[0311] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали *N*,*N*-диметилформамид (12 мл), гидрид натрия (331,2 мг, 13,8 ммоль, 5 экв.), 4-хлорпиридин-2-карбонитрил (574,1 мг, 4,14 ммоль, 1,5 экв.), сульфонамид INT-SM2 (1,0 г, 2,77 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл NH_4Cl и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1: 1), что давало 570 мг (44%) 4-[[(3*S*)-1-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-карбонитрила (INT-SP1) в виде белого твердого вещества.

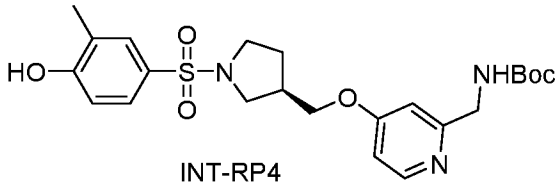
[0312] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью H_2, помещали INT-SP1 (660 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.), этанол (20 мл) и Ni Ренея (660 мг). Полученный раствор перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 520 мг (78%) (4-[[(3*S*)-1-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метанамина (INT-SP2) в виде коричневого твердого вещества.

[0313] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали амин INT-SP2 (520 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.), 1:1 тетрагидрофуран: H_2O (20 мл) и карбонат натрия (588,3 мг, 5,55 ммоль, 5 экв.). Затем по каплям добавляли раствор Boc_2O (485 мг, 2,22 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании при 5-10°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (5: 1), что давало 520 мг (82%) *трет*-бутил-*N*-[(4-[[(3*S*)-1-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамата (INT-SP3) в виде белого твердого вещества.

[0314] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью водорода, помещали раствор INT-SP3 (520 мг, 0,92 ммоль, 1 экв.), этилацетат (10 мл) и 10% Pd/C (520 мг). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом, что давало 420 мг (96%) *трет*-бутил-*N*-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-гидрокси-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамата (INT-SP4) в виде белого твердого вещества.

[0315] *R*-энантиомер INT-SP4 получали по аналогичной методике, исходя из *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата. Это давало INT-RP4:

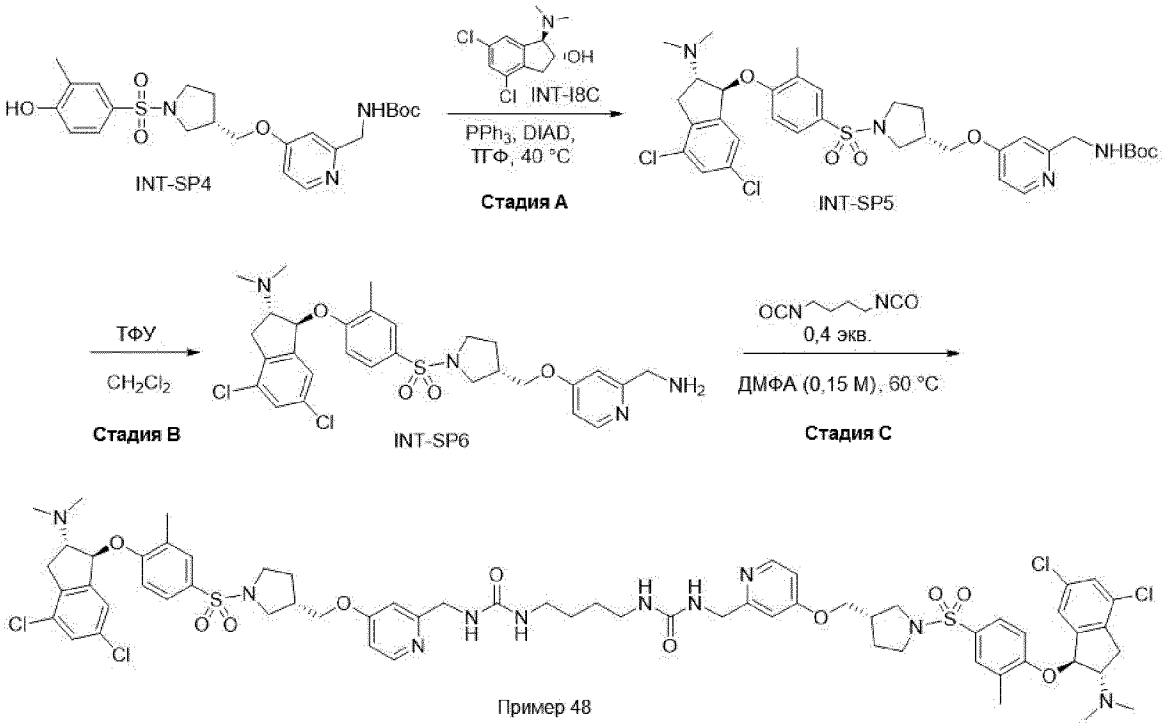


INT-RP4

Схема синтеза продукта пиридинилового димера:

Пример **48**: ***3-[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дихлор-1H-инден-1-ил]окси]-3-***

метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дихлор-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина



[0316] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 7 мл помещали фенол INT-SP4 (170 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), аминоинданол INT-I8C (96,4 мг, 0,39 ммоль, 1,1 экв.), тетрагидрофуран (0,83 мл) и PPh_3 (140,1 мг, 0,53 ммоль, 1,50 экв.). При нагревании до 40°C на масляной бане добавляли DIAD (0,11 мл) по каплям при перемешивании в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40-45°C на масляной бане. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (100%), что давало 200 мг (80%) *трет*-бутил-*N*-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамата (INT-SP5) в виде желтого масла.

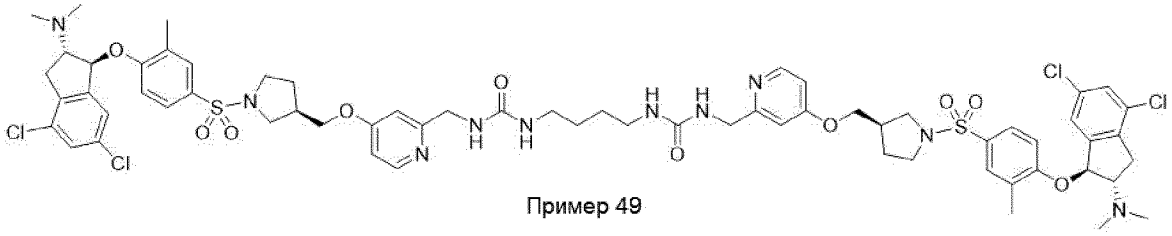
[0317] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-SP5 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (15 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 9,0-10,0 с помощью гидрокарбоната натрия (100%) и взвесь экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5:1), что давало 153 мг (89%) (1*S*,2*S*)-1-[4-[(3*S*)-3-([[2-(аминометил)пиридин-4-ил]окси]метил)пирролидин-1-сульфонил]-2-метилфенокси]-4,6-дихлор-*N*,*N*-диметил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-амина (INT-SP6) в виде белого твердого вещества.

[0318] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещалиамин INT-SP6 (153 мг, 0,25 ммоль, 2,08 экв.), 1,4-диизоцианатобутан (17 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и *N*,*N*-диметилформамид (1,7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (85% CH_3CN до 90% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 48: ***3-[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

[00207] **Стадии A–C** давали 62,3 мг (38%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m*/*z*): 1351 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 8,15 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 7,77–7,60 (м, 4H), 7,49–7,34 (м, 4H), 7,06 (д, *J*=1,1 Гц, 2H), 6,82 (д, *J*=2,5 Гц, 2H), 6,67 (дд, *J*=5,9, 2,5 Гц, 2H), 5,93 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,29 (с, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,88 (дд, *J*=9,4, 6,0 Гц, 2H), 3,73 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 3,50–3,29 (м, 10H), 3,28–3,10 (м, 6H), 2,87 (дд, *J*=16,4, 7,7 Гц, 1H), 2,58 (с, 4H), 2,29 (с, 11H), 2,16 (с, 6H), 1,49 (с, 4H).



Пример 49

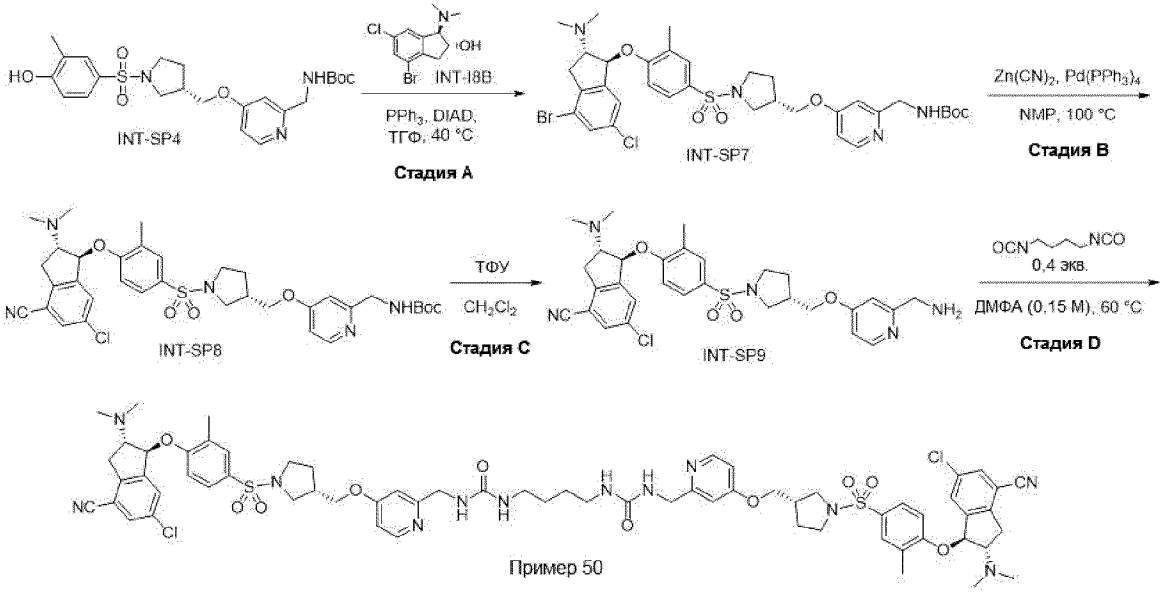
Пример 49: ***3-[(4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-***

ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина. Исходя из R-энантиомера INT-RP4 и INT-I8B,

[0319] Стадии A-C давали 54,3 мг (31%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 1351 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-d4, 300 МГц) δ 8,18 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,77-7,61 (м, 2Н), 7,49-7,33 (м, 2Н), 7,04 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J=5,9, 2,5 Гц, 1Н), 5,92 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 4,56 (с, 5Н), 4,30 (с, 2Н), 3,96-3,73 (м, 2Н), 3,51-3,32 (м, 3Н) 3,27-3,08 (м, 5Н), 2,87 (дд, J=16,6, 7,7 Гц, 1Н), 2,30 (с, 7Н), 2,63-2,52 (м, 1Н), 2,19 (с, 4Н), 2,00 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 1,67 (дд, J=13,2, 7,1 Гц, 1Н), 1,50 (с, 4Н), 1,30 (д, J=25,9 Гц, 6Н), 0,86 (д, J=6,2 Гц, 2Н).

Схема синтеза продукта циано-содержащего пиридинилового димера:

Пример 50: ***3-[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



[0320] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 7 мл помещали фенол INT-SP4 (250 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), аминоинданол INT-I8B (167,36 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.),

тетрагидрофуран (1,22 мл) и PPh_3 (206,2 мг, 0,79 ммоль, 1,50 экв.). При нагревании до 40°C на масляной бане по каплям при перемешивании добавляли DIAD (0,16 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40-45°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью дихлорметана/метанола (5: 1), что давало 300 мг (76%) *трет*-бутил-*N*-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4-бром-6-хлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамата (INT-SP7) в виде белого твердого вещества.

[0321] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали бромаминоинданол INT-SP7 (300 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.), $Zn(CN)_2$ (28,16 мг, 0,24 ммоль, 0,60 экв.), NMP (5 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (46,22 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 3×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью дихлорметана/метанола (10:1), что давало 300 мг (неочищенного) *трет*-бутил-*N*-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамата (INT-SP8) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на Стадии C.

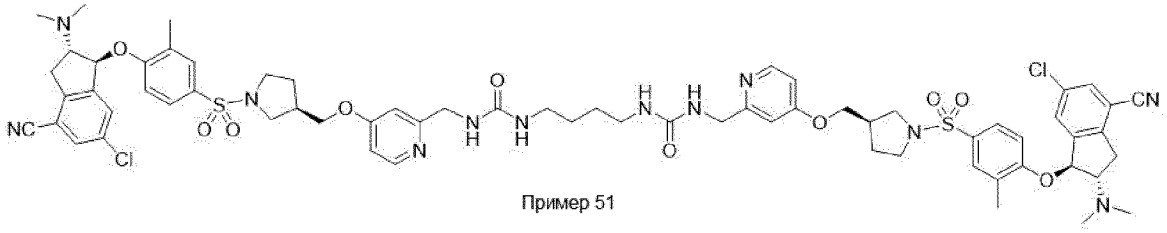
[0322] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-SP8 (220 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) и 3:1 CH_2Cl_2: ТФУ (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 9,0-10,0 с помощью гидрокарбоната натрия и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5:1), что давало 187 мг (неочищенный) (1*S*,2*S*)-1-[4-[(3*S*)-3-([[2-(аминометил)пиридин-4-ил]окси]метил)пирролидин-1-сульфонил]-2-метилфенокси]-6-хлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила (INT-SP9) в виде белого твердого вещества.

[0323] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 7 мл помещали амин INT-SP9 (187 мг, 0,31 ммоль, 2,22 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (2,1 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (19,8 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (55% CH_3CN до 57% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 50: ***3-[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

[0324] **Стадии A-D** давали 64,5 мг (34%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m*/*z*): 1333 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 8,16 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 7,77-7,61 (м, 6H), 7,52-7,36 (м, 4H), 6,82 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 6,73-6,64 (м, 2H), 5,95 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,29 (с, 4H), 3,88 (дд, *J*=9,5, 6,0 Гц, 2H), 3,74 (дд, *J*=9,5, 7,7 Гц, 2H), 3,61-3,28 (м, 7H), 3,28-2,97 (м, 11H), 2,57 (дт, *J*=14,1, 7,0 Гц, 2H), 2,30 (с, 12H), 2,18 (с, 6H), 2,10-1,92 (м, 2H), 1,68 (дк, *J*=14,0, 7,2 Гц, 2H), 1,55-1,44 (м, 4H).

Пример 51: ***3-[(4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

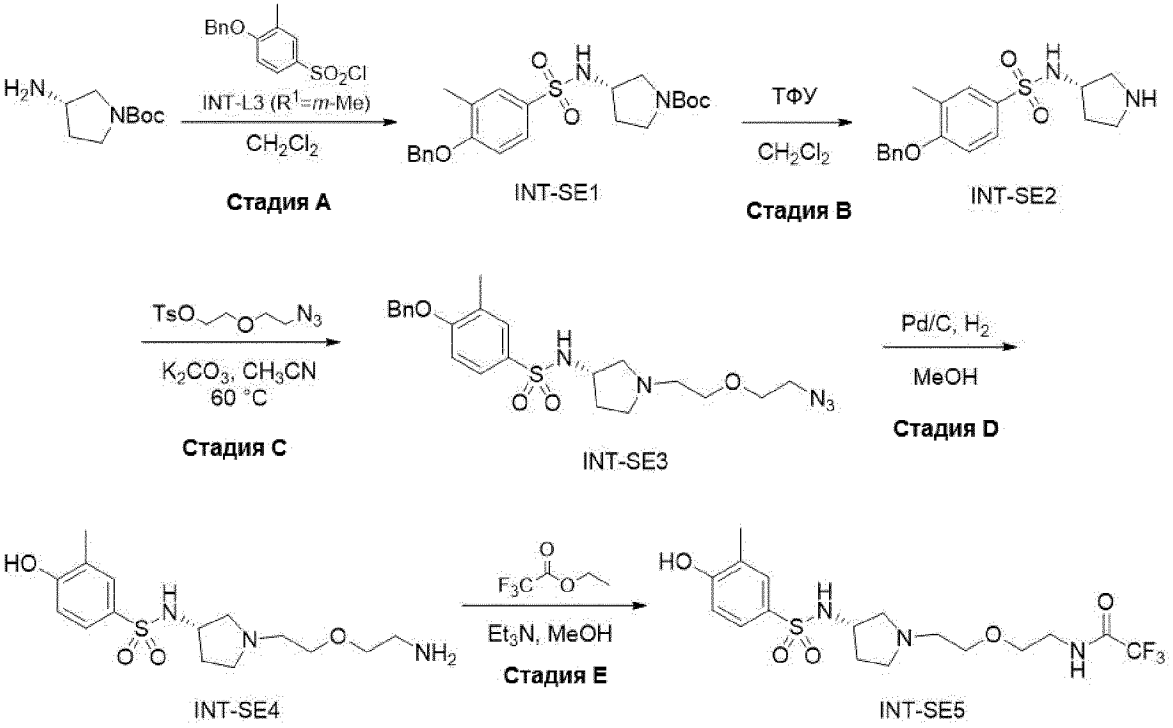


Пример 51

[0325] Исходя из *R*-энантиомера INT-RP4 и INT-I8B, **Стадии A-D** давали 39,6 мг (37%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m*/*z*): 1333 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (ДМСО-*d*6, 400

МГц) δ 8,23 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 7,99 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,70-7,60 (м, 4H), 7,58-7,49 (м, 4H), 6,76-6,66 (м, 4H), 6,32 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 6,09 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 5,93 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 4,18 (д, *J*=5,7 Гц, 4H), 3,80 (ддд, *J*=32,6, 9,6, 6,8 Гц, 4H), 3,52 (дд, *J*=7,7, 5,8 Гц, 2H), 3,36-2,93 (м, 16H), 2,49 (с, 2H), 2,16 (д, *J*=11,9 Гц, 18H), 1,91 (дт, *J*=13,1, 6,6 Гц, 2H), 1,58 (дк, *J*=14,2, 7,4 Гц, 2H), 1,38-1,29 (м, 4H).

Схема синтеза гидроксиэтилпирролидинового линкера:



[0326] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали *трет*-бутил-(3*S*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (2,5 г, 13,42 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (20 мл) и сульфонилхлорид INT-L3 (где R^1=*м*-метил, 4,72 г, 15,90 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/100-100/1), что давало 3,0 г (50%) *трет*-бутил-(3*S*)-3-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонамидо]пирролидин-1-карбоксилата (INT-SE1) в виде желтого масла.

[0327] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали сульфонамид INT-SE1 (3,0 г, 6,72 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (15 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 9-10 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 3×100 мл

этилацетата. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10: 1), что давало 2,1 г (90%) 4-(бензилокси)-3-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]бензол-1-сульфонамида (INT-SE2) в виде желтовато-белого твердого вещества.

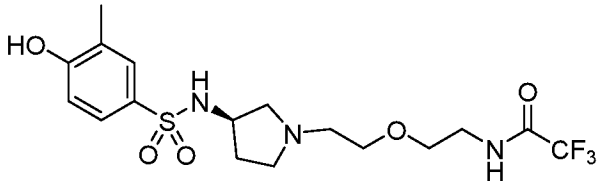
[0328] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали амин INT-SE2 (2,41 г, 6,96 ммоль, 1 экв.), CH_3CN (20 мл), карбонат калия (2,5 г, 18,09 ммоль, 3 экв.) и 1-[2-(2-азидоэтокси)этокси]сульфонил-4-метилбензол (1,9 г, 6,66 ммоль, 1,1 экв.). Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1: 100-100: 1), что давало 2,4 г (75%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-азидоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]-4-(бензилокси)-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-SE3) в виде желтого масла.

[0329] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью водорода, помещали азид INT-SE3 (1,0 г, 2,18 ммоль, 1 экв.), этилацетат (5 мл), метанол (5 мл) и 10% палладий на угле (500 мг). Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (8:1), что давало 420 мг (56%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]-4-гидрокси-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-SE4) в виде желтовато-белого твердого вещества.

[0330] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали амин INT-SE4 (400 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.), метанол (5 мл), триэтиламин (24 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) и этил-2,2,2-трифторацетат (653 мг, 4,60 ммоль, 4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10: 1), что давало 400 мг (78%) 2,2,2-трифтор-*N*-(2-[2-[(3*S*)-3-

[(4-гидрокси-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)ацетамида (INT-SE5) в виде желтого масла.

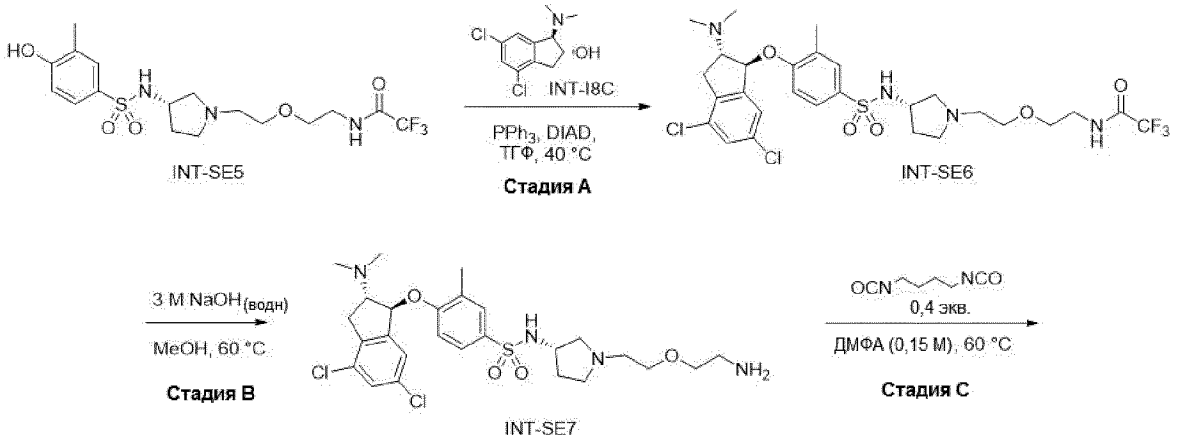
[0331] *R*-энантиомер INT-SE5 получали по аналогичной методике, исходя из *трет*-бутил-(3*R*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата. Это давало INT-RE5:

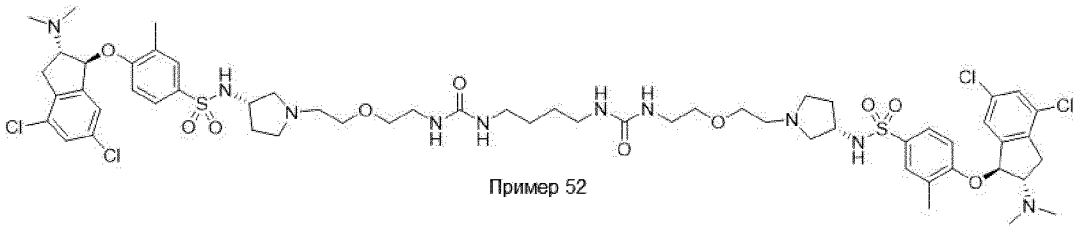


INT-RE5

Схема синтеза продукта димера гидроксиэтилпирролидина:

Пример 52: ***3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***





Пример 52

[0332] **Стадия А:** В круглодонную колбу вместимостью 7 мл помещали аминоинданол INT-I8C (92,4 мг, 0,38 ммоль, 1,1 экв.), тетрагидрофуран (1 мл), фенол INT-SE5 (150 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (178,9 мг, 0,68 ммоль, 2 экв.). При нагревании до 40°C на масляной бане добавляли DIAD (103,4 мг, 0,51 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при перемешивании в течение 15 мин. Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при 40-45°C на масляной бане.

Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 200 мг (88%) *N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-SE6) в виде желтого масла.

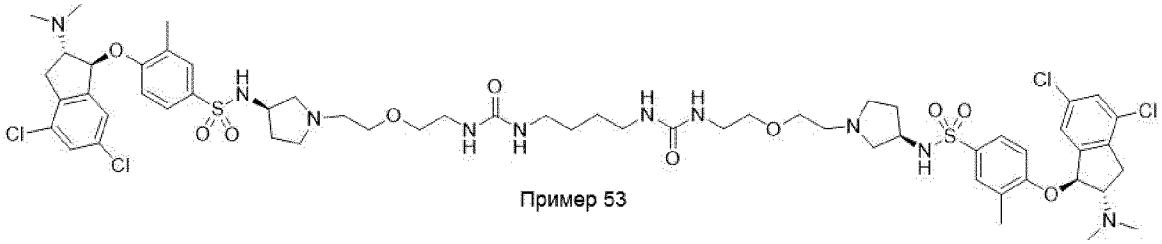
[0333] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали INT-SE6 (200 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), метанол (5 мл) и гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (8: 1), что давало 100 мг (58%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]-4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-SE7) в виде желтого масла.

[0334] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали амин INT-SE7 (100 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (1 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (0,0945 мл, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (24,0% CH_3CN до 40,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм.

Пример 52: ***3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина.***

[0335] **Стадии A-C** давали 42,1 мг (19%) целевого соединения в виде бесцветного вязкого масла. МС (*m*/*z*): 1283,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,88-7,82 (м, 2H), 7,79 (с, 2H), 7,56-7,48 (м, 4H), 7,06 (д, *J*=1,3 Гц, 2H), 6,55 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,48 (к, *J*=8,2 Гц, 2H), 4,09-3,59 (м, 13H), 3,54 (т, *J*=5,3 Гц, 4H), 3,50-3,35 (м, 8H), 3,33 (с, 3H), 3,13 (м, 6H), 3,04 (с, 12H), 2,32 (м, 8H), 2,09-1,88 (м, 2H), 1,50 (с, 4H).

Пример 53: *3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина*

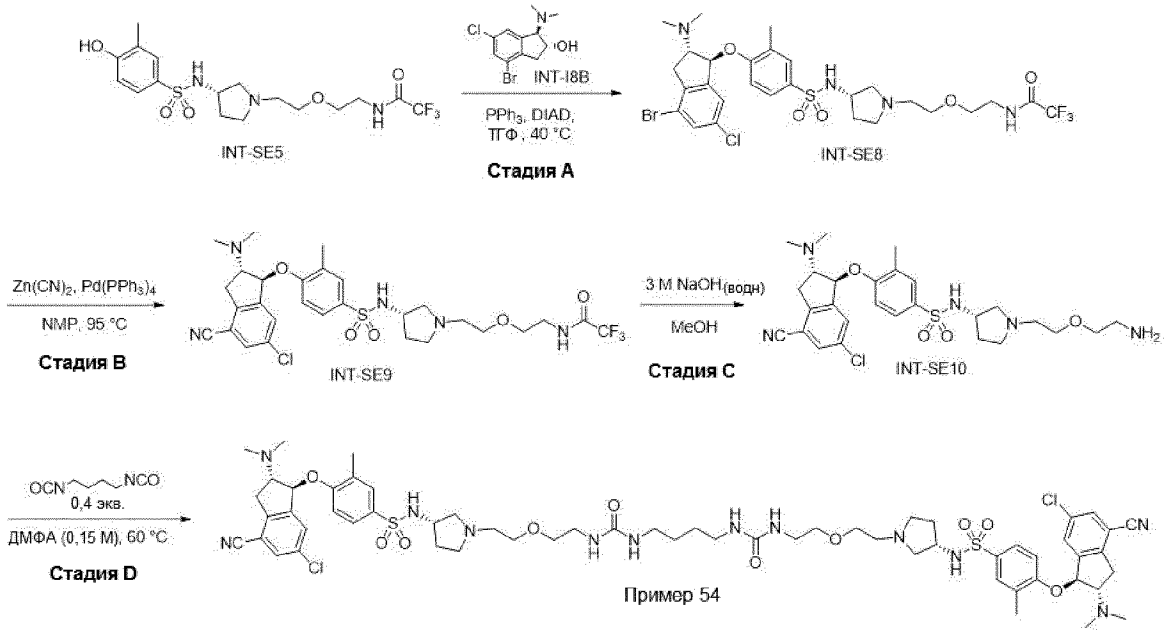


Пример 53

[0336] Исходя из *R*-энантиомера INT-RE5 и INT-I8C, **Стадии A-C** давали 19,4 мг (21%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1283,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-*d*6, 300 МГц) δ 7,68-7,45 (м, 10H), 7,12 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 5,98-5,81 (м, 4H), 5,73 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,48-3,21 (м, 10H), 3,16-2,99 (м, 6H), 2,94-2,74 (м, 6H), 2,56 (с, 2H), 2,39 (с, 5H), 2,16 (д, *J*=6,0 Гц, 19H), 1,80 (с, 2H), 1,40 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 1,29-1,15 (м, 8H).

Схема синтеза продукта димера циано-содержащего гидроксиэтилпирролидина:

Пример 54: *3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина*



[0337] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 8 мл помещали аминоинданол INT-I8B (181,84 мг, 0,63 ммоль, 1,1 экв.), тетрагидрофуран (1 мл), фенол INT-SE5 (250 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (298,1 мг, 1,14 ммоль, 2 экв.). При нагревании до 40°C на масляной бане добавляли DIAD (172,4 мг, 0,85 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при перемешивании в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40-45°C на масляной бане. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 200 мг (49%) *N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4-бром-6-хлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-SE8) в виде желтовато-белого твердого вещества.

[0338] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали бромаминоинданол INT-SE8 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), NMP (2 мл), $Zn(CN)_2$ (19,72 мг, 0,60 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (32,5 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 95 °C. Полученную взвесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (25: 1), что давало 150 мг (81%) *N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-

метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-SE9) в виде желтого масла.

[0339] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали INT-SE9 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), метанол (5 мл) и гидроксид натрия (3 М, водный, 1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата (100%), что давало 60 мг (47%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]-4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-SE10) в виде желтого масла.

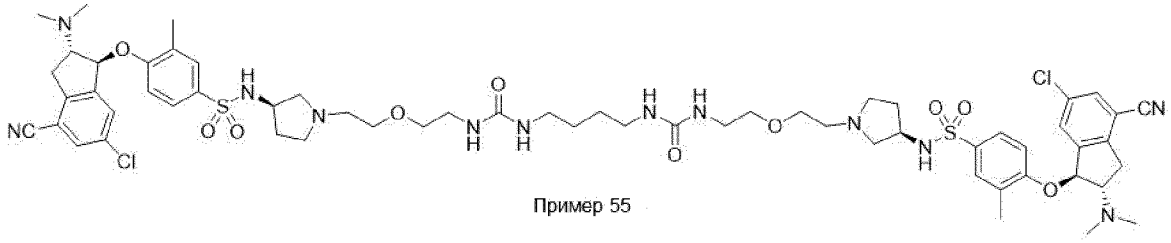
[0340] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали амин INT-SE10 (60 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (1 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (0,00672 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (40,0% CH_3CN до 77,0% за 7 мин); детектор, УФ 254/220 нм.

Пример 54: ***3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***

[00208] **Стадии A–D** давали 9,8 мг (7%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m*/*z*): 1265,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,79–7,74 (м, 4H), 7,72–7,68 (м, 2H), 7,48 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,41 (д, *J*=1,2 Гц, 2H), 6,00 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,60 (с, 5H), 3,76 (с, 2H), 3,66–3,49 (м, 6H), 3,49–3,39 (м, 5H), 3,37 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,32–3,21 (м, 4H), 3,15–3,03 (м, 6H), 2,83–2,74 (м, 2H), 2,63 (т, *J*=16,1 Гц, 8H), 2,41 (м, 2H), 2,35 (с, 12H), 2,26 (с, 6H), 2,11–1,96 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,52–1,44 (м, 4H).

Пример 55: ***3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-***

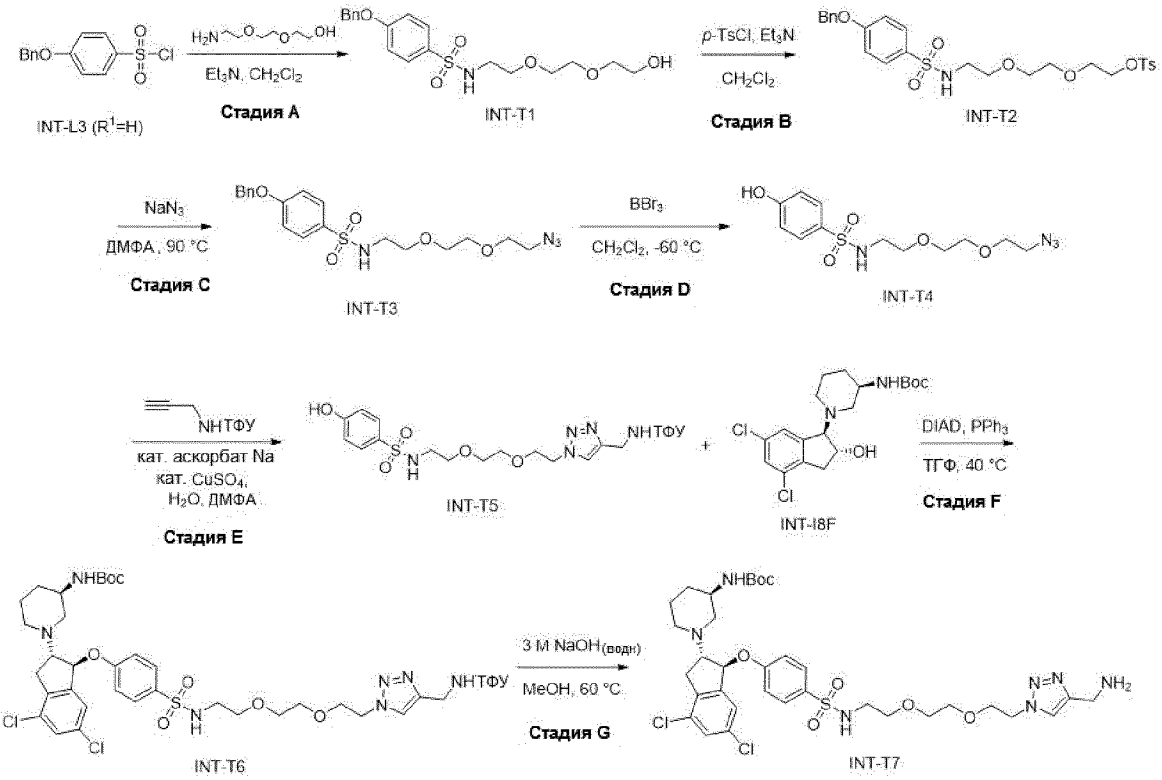
дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина



Пример 55

[0341] Исходя из *R*-энантиомера INT-RE5 и INT-I8B, **Стадии A-D** давали 30,3 мг (27%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1263 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-*d*6, 400 МГц) δ 8,00 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,69-7,58 (м, 6H), 7,57-7,47 (м, 4H), 5,92 (дд, *J*=29,5, 5,7 Гц, 4H), 5,76 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,58-3,45 (м, 5H), 3,38 (т, *J*=6,2 Гц, 4H), 3,31-3,18 (м, 8H), 3,12-2,87 (м, 13H), 2,59 (с, 2H), 2,42 (с, 5H), 2,18 (д, *J*=10,9 Гц, 18H), 1,83 (т, *J*=10,5 Гц, 2H), 1,43 (с, 2H), 1,32-1,19 (м, 5H).

Схема синтеза линкерных соединений типа триазола



[0342] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этан-1-ил (5,3 г, 35,53 ммоль, 2 экв.), CH_2Cl_2 (50 мл), триэтиламин (5,37 г, 53,07 ммоль, 3 экв.) и INT-L3 (R^1=H, 5 г, 17,7 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь

гасили путем добавления 50 мл воды и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (0-55%), что давало 6,4 г (92%) 2-[2-(2-[[4-(бензилокси)бензол]сульфонамидо]этокси)этокси]этан-1-ола (INT-T1) в виде белого твердого вещества.

[0343] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали INT-T1 (6,4 г, 16,2 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (50 мл), триэтиламин (3,3 г, 32,6 ммоль, 2 экв.) и *п*-TsCl (4,6 г, 24,13 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл воды и экстрагировали 3×50 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (0-50%), что давало 8,3 г (93%) 2-[2-(2-[[4-(бензилокси)бензол]сульфонамидо]этокси)этокси]этил-4-метилбензол-1-сульфоната (INT-T2) в виде белого твердого вещества.

[0344] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали INT-T2 (8,3 г, 15,1 ммоль, 1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (20 мл) и NaN_3 (1,47 г, 22,6 ммоль, 1,5 экв.). Полученную взвесь перемешивали в течение 5 ч при 90 °C. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл воды и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (0-50%), что давало 6 г (94%) 2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-S-[4-(бензилокси)фенил]этан-1-сульфонамидо (INT-T3) в виде белого твердого вещества.

[0345] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-T3 (6,6 г, 15,70 ммоль, 1 экв.) и CH_2Cl_2 (20 мл), затем добавляли по каплям при перемешивании BBr_3 (11,8 г, 47,1 ммоль, 3 экв.) при -60 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -60 °C. Реакционную смесь затем осторожно гасили добавлением 50 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с

силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (0-50%), что давало 5 г (неочищенный) 2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-S-(4-гидроксифенил)этан-1-сульфонамида (INT-T4) в виде желтого масла.

[0346] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 7 мл помещали INT-T4 (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (2 мл), 2,2,2-трифтор-*N*-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (55 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.), аскорбат натрия (11,97 мг) и $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (7,54 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 20 мл этилацетата и гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 3 x 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (100%), что давало 80 мг (55%) 2,2,2-трифтор-*N*-([1-[2-(2-[2-[(4-гидроксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)ацетамида (INT-T5) в виде бесцветного масла.

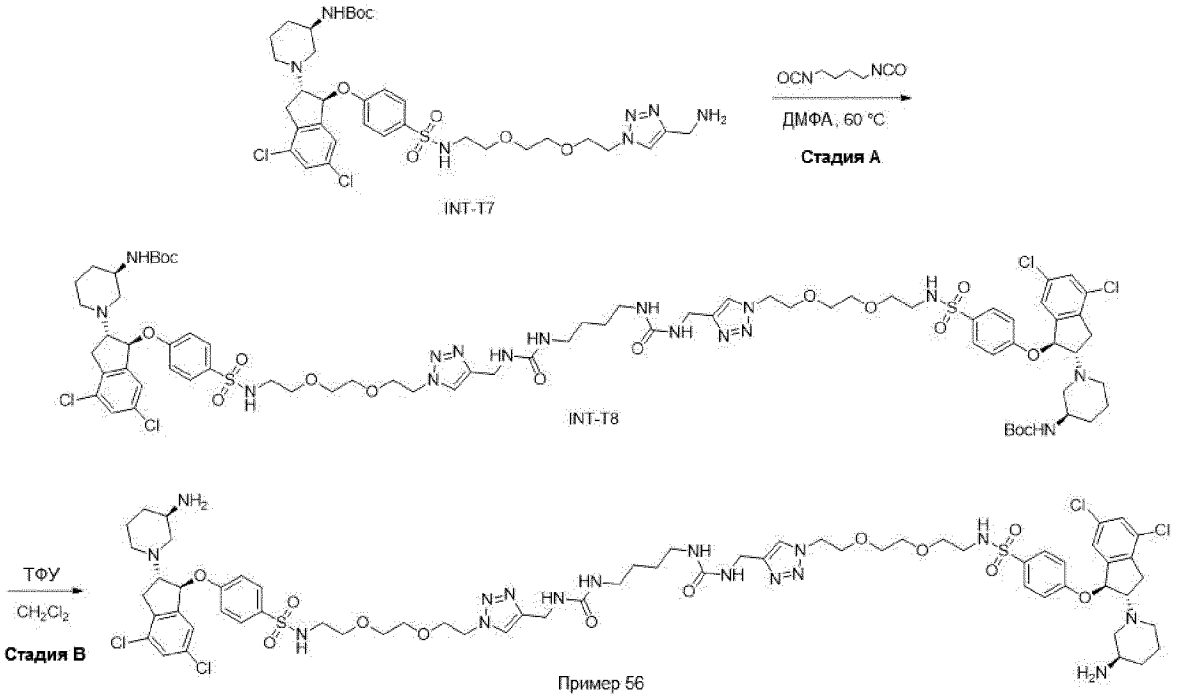
[0347] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали аминоинданол INT-I8F (693 мг, 1,73 ммоль, 1 экв.), фенол INT-T5 (1,0 г, 2,08 ммоль, 1,2 экв.), PPh_3 (682 мг, 2,60 ммоль, 1,51 экв.) и ТГФ (4 мл). При нагревании до 40°C на масляной бане добавляли DIAD (526 мг, 2,60 ммоль, 1,51 экв.) порциями в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (100%), что давало 2,0 г (неочищенного) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-([2-[2-(2-[4-[(трифторацетамидо)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]этокси)этокси]этил]сульфамоил)фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T6) в виде желтого масла.

[0348] **Стадия G:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-T6 (2,0 г, 2,31 ммоль, 1 экв.), метанол (25 мл) и гидроксид натрия (3 М (водн), 3 мл). Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1 x 100 мл насыщенного водного раствора

хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 1,06 г (60%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-[[2-(2-[2-[4-(аминометил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]этокси]этокси)этил]сульфамоил]фенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата в виде желтовато-белого твердого вещества.

Схема синтеза димерных продуктов триазольного типа

Пример 56: ***1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-3-(4-[[([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***



[0349] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 7 мл помещали амин INT-T7 (400 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), ДМФА (3 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (29 мг, 0,21 ммоль, 0,4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 3 x 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в

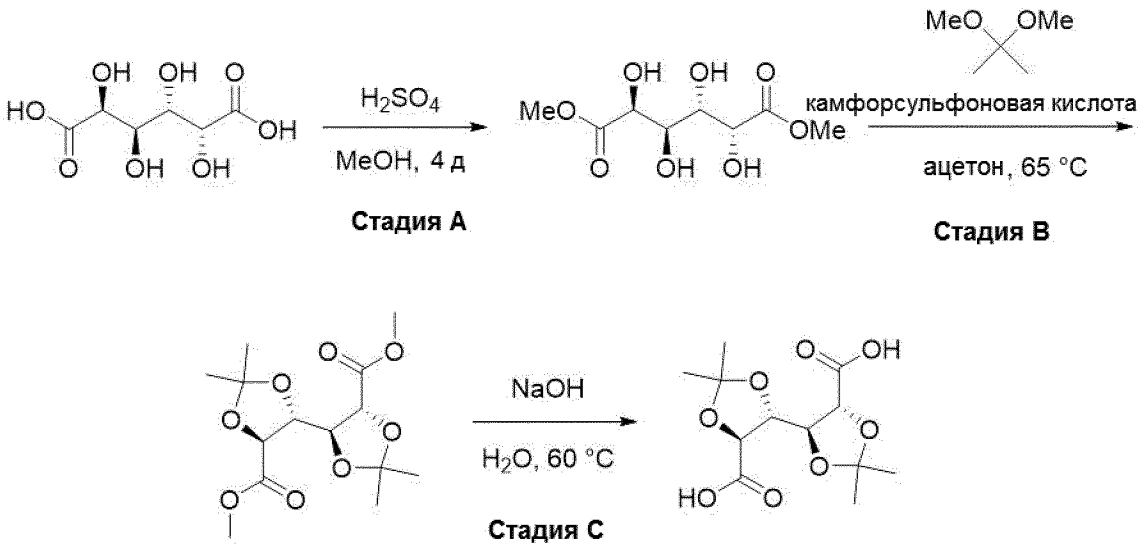
колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 320 мг (37%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-[[2-(2-[2-[4-([[(4-[[([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)карбамоил]амино]бутил)карбамоил]амино]метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]этокси]этокси)этил]сульфамоил]фенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T8) в виде коричневого твердого вещества.

[0350] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали INT-T8 (320 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) и 20% ТФУ в CH_2Cl_2 (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 20 мл CH_2Cl_2. Значение pH раствора доводили до 9-10 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 1 x 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (28,0% CH_3CN до 52,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 56: ***1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-3-(4-[[([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***

[00209] **Стадии A** и **B** давали 137,6 мг (49%) целевого соединения в виде желтовато-белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1477 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,90-7,79 (м, 6H), 7,44 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,31-7,21 (м, 4H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,31 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,51 (т, *J*=4,9 Гц, 4H), 4,31 (с, 4H), 4,03 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,83 (т, *J*=5,0 Гц, 4H), 3,59-3,36 (м, 18H), 3,22-2,98 (м, 12H), 2,87 (дт, *J*=20,0, 10,8 Гц, 4H), 2,00 (с, 2H), 1,83 (с, 1H), 1,63 (д, *J*=10,2 Гц, 2H), 1,43 (с, 4H).

Схема синтеза защищенной галактаровой кислоты



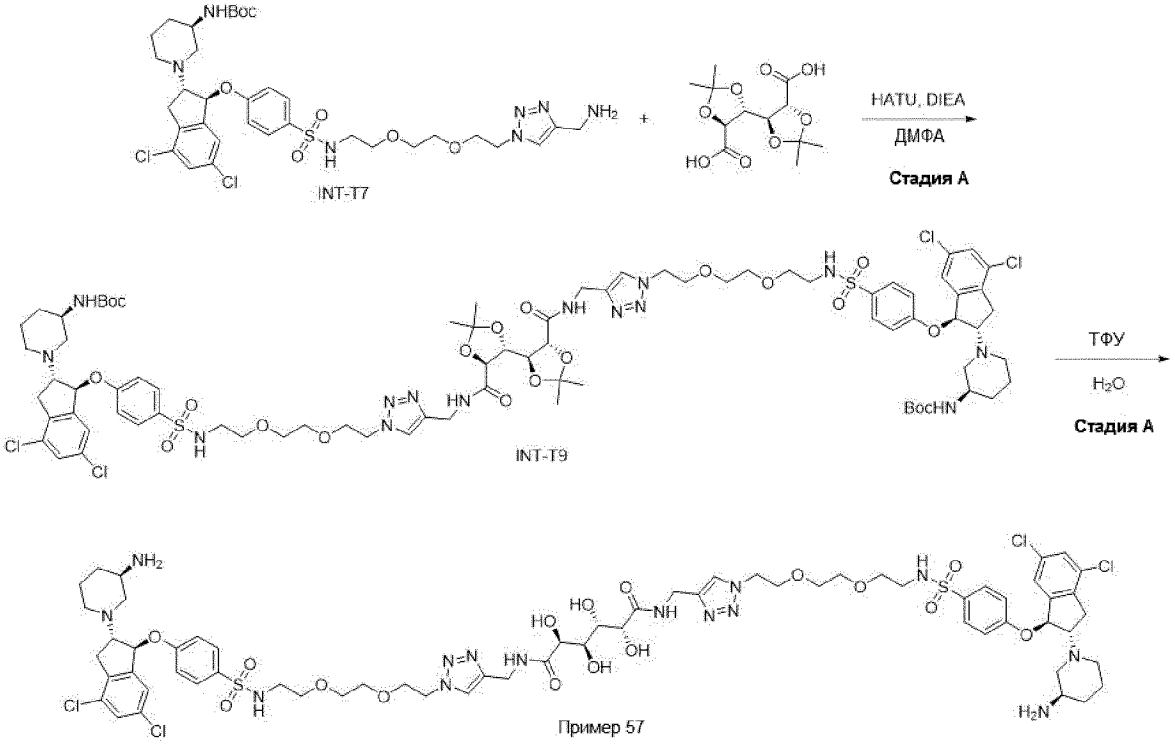
[0351] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 1 л помещали (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовую кислоту (галактаровую кислоту, 20 г, 95,2 ммоль, 1 экв.), метанол (386 мл) и серную кислоту (5,08 мл, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 96 ч при 70 °C. Полученному раствору давали реагировать при перемешивании в течение дополнительных 36 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 20,3 г (90%) 1,6-диметил-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиоата в виде белого твердого вещества.

[0352] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали 1,6-диметил-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиоат (5,0 г, 21 ммоль, 1 экв.), 2,2-диметоксипропан (26 мл, 0,01 экв.), ацетон (50 мл) и [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил]метансульфоновую кислоту (камфорсульфоновую кислоту, 1,105 г, 4,76 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 65 °C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления K_2CO_3 (3 $M_{(водн)}$) и концентрировали под вакуумом. Полученную взвесь экстрагировали 3×100 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли, промывали 1 x 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из метанола. Твердые вещества собирали фильтрованием, что давало 2,9 г (43%) метил-(4*R*,5*S*)-5-[(4*R*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

[0353] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-(4*R*, 5*S*)-5-[(4*R*, 5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилат (2,5 г, 7,85 ммоль, 1 экв.), воду (30 мг) и гидроксид натрия (785 мг, 19,63 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 50 мл хлороводорода (1 $М_{(водн)}$) во льду. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 2,0 г (80%) (4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-тетраметил-[4,4'-би(1,3-диоксолан)]-5,5'-дикарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Схема синтеза димерных продуктов триазольного типа с ядром галактаровой кислотой

Пример 57: ***(2R,3S,4R,5S)-N^1,N^6-бис([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиамид***



[0354] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали амин INT-T7 (300 мг, 0,39 ммоль, 2,2 экв.), (4*R*,5*S*)-5-[(4*R*,5*S*)-5-карбокси-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновую кислоту (51,54 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), ДМФА (8 мл), диизопропилэтиламин (115 мг, 0,89 ммоль, 5

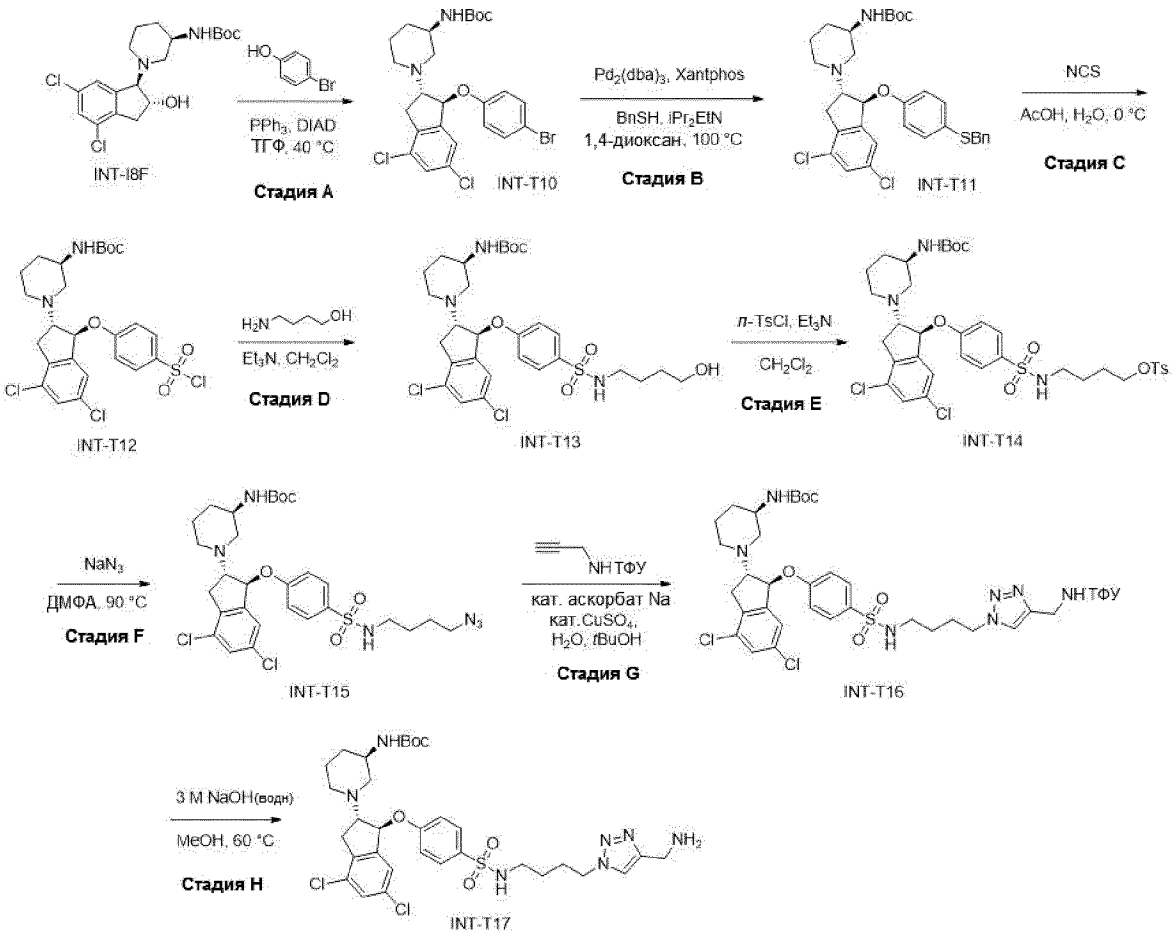
экв.) и HATU (202,92 мг, 0,53 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды и полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 3 x 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 340 мг (неочищенного) INT-T9 в виде белого твердого вещества.

[0355] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали INT-T9 (450 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) и ТФУ/H_2O (7/0,35 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (28,0% CH_3CN до 45,0% за 12 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 57: ***(2R,3S,4R,5S)-N^1,N^6-бис([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиамид***

[00210] **Стадии A** и **B** давали 72,3 мг (19%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1511 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,94-7,79 (м, 6H), 7,42 (с, 2H), 7,26 (д, *J*=8,6 Гц, 4H), 7,08 (с, 2H), 6,21 (т, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,56-4,44 (м, 8H), 4,39 (д, *J*=1,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,93-3,78 (м, 6H), 3,59-3,27 (м, 17H), 3,03 (т, *J*=5,4 Гц, 10H), 2,85-2,71 (м, 4H), 1,92 (д, *J*=18,5 Гц, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,59 (д, *J*=9,8 Гц, 2H).

Схема синтеза алифатических промежуточных соединений триазольного типа:



[0356] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали аминоинданол INT-I8F (2,0 г, 5 ммоль, 1 экв.), 4-бромфенол (1,3 г, 7,5 ммоль, 1,5 экв.), PPh_3 (2,62 г, 10 ммоль, 2 экв.) и тетрагидрофуран (100 мл). При нагревании до 40°C на масляной бане добавляли DIAD (2,02 г, 10 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при перемешивании в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (10: 1-8: 1), что давало 2,5 г (90%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-бромфенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T10) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0357] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали бромид INT-T10 (2,5 г, 4,14 ммоль, 1 экв.), 1,4-диоксан (100 мл), бензилмеркаптан (1,12 г, 9 ммоль, 2 экв.), Xantphos (260 мг, 0,45 ммоль, 0,10 экв.) и диизопропилэтиламин (1,46 г, 11,3 ммоль, 2,73 экв.). Затем добавляли порциями при комнатной температуре $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (240

мг, 0,23 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 100 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в 150 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 3×80 мл воды и 1×80 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (10: 1-3: 1), что давало 2,5 г (93%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T11) в виде коричневого твердого вещества.

[0358] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали тиоэфир INT-T11 (2,5 г, 4,17 ммоль, 1 экв.), уксусную кислоту (24 мл) и воду (8 мл). Затем порциями добавляли NCS (1,93 г, 14,45 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь разбавляли 30 мл воды. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 3×80 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,0 г (83%) неочищенного *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-(хлорсульфонил)фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества.

[0359] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали сульфонилхлорид INT-T12 (2,0 г, 3,47 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (50 мл), триэтиламин (1,4 мл, 3 экв.) и 4-аминобутан-1-ол (0,64 мл, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали 3×150 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1: 2), что давало 1,47 г (67%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(4-

гидроксибутил)сульфамоил]фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T13) в виде желтого масла.

[0360] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали спирт INT-T13 (1,47 г, 2,34 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (30 мл), триэтиламин (1,3 мл, 4 экв.) и *п*-толуолсульфонилхлорид (1,34 г, 7,03 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную взвесь разбавляли водой и экстрагировали 3×150 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало 1,46 г (80%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(4-[[(4-метилбензол)сульфонил]окси]бутил)сульфамоил]фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T14) в виде желтого твердого вещества.

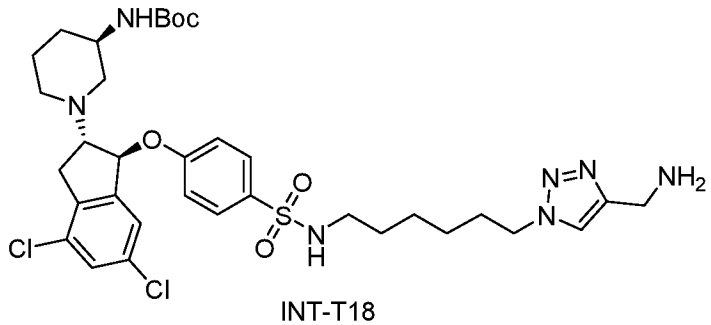
[0361] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали тозилат INT-T14 (1,46 г, 1,87 ммоль, 1 экв.), ДМФА (10 мл) и азид натрия (182 мг, 2,80 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90 °C. Полученную взвесь разбавляли водой и экстрагировали 3×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало 1,06 г (87%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-[(4-азидобутил)сульфамоил]фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T15) в виде желтого масла.

[0362] **Стадия G:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали азид INT-T15 (500 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.), 2,2,2-трифтор-*N*-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (280 мг, 1,85 ммоль, 2,4 экв.), 2-метилпропан-2-ол (12 мл), воду (5 мл), аскорбат натрия (30 мг, 0,15 ммоль, 0,2 экв.) и $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (20 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия.

Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало 480 мг (78%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(4-[4-[(трифторацетамидо)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]бутил)сульфамоил]фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T16) в виде белого твердого вещества.

[0363] **СтадияН:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-T16 (432 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), метанол (20 мл) и гидроксид натрия (3 М ($_{водн}$), 0,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °С. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 1×50 мл воды и 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 356 мг (94%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-([4-[4-(аминометил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]бутил]сульфамоил)фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T17) в виде белого твердого вещества.

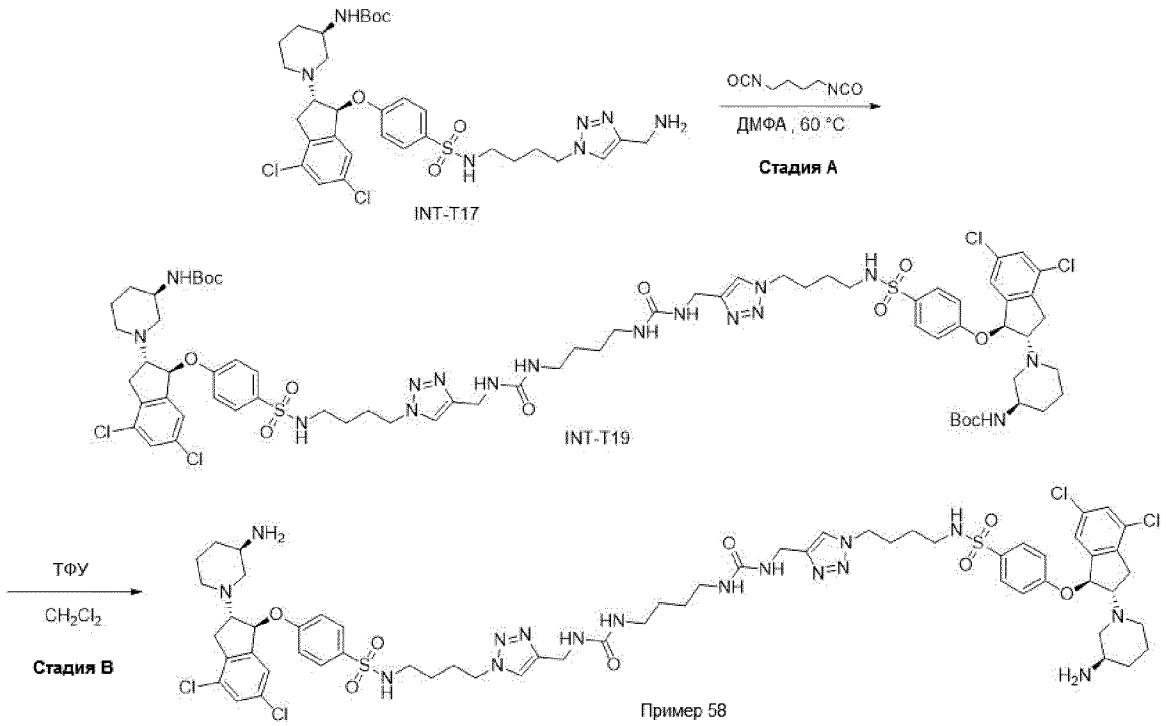
Промежуточное соединение из 6 атомов углерода получали по аналогичной методике, исходя из 6-аминогексан-1-ола. Это давало INT-T18:



INT-T18

Общая схема получения алифатических димерных продуктов триазольного типа

Пример 58: ***3-[(1-[4-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([[(1-[4-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



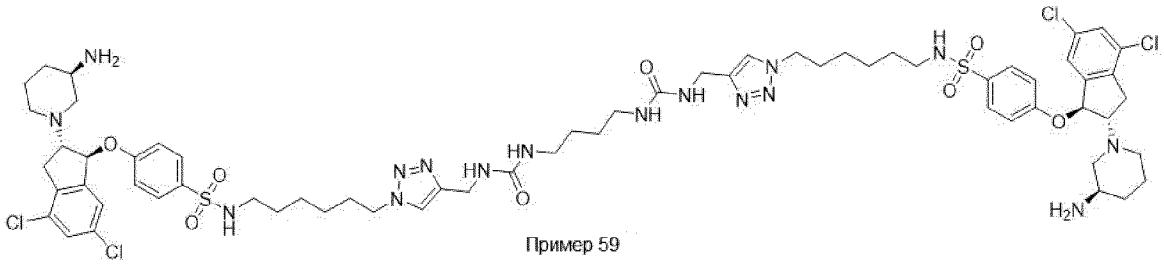
[0364] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали INT-T17 (394 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.), ДМФА (4,7 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (39 мг, 0,28 ммоль, 0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 455 мг (неочищенного) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-[(4-[4-[([[4-([[(1-[4-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бутил)сульфамоил]фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T19) в виде желтого масла.

[0365] Стадия B: В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали димер INT-T19 (455 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната калия и экстрагировали 3×150 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка

XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (50,0% CH_3CN до 65,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 58: ***3-[(1-[4-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([[(1-[4-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

[0366] **Стадии A** и **B** давали 94 мг (24%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1357,05 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,80 (т, *J*=3,6 Гц, 6H), 7,40-7,15 (м, 8H), 5,95 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,35 (т, *J*=7,0 Гц, 8H), 3,59 (к, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,22-3,10 (м, 6H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,85 (к, *J*=6,6 Гц, 8H), 2,72 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,25 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,15 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 1,95-1,79 (м, 6H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 8H), 1,29 (д, *J*=18,4Гц, 3H), 1,18 (к, *J*=5,4 Гц, 2H).



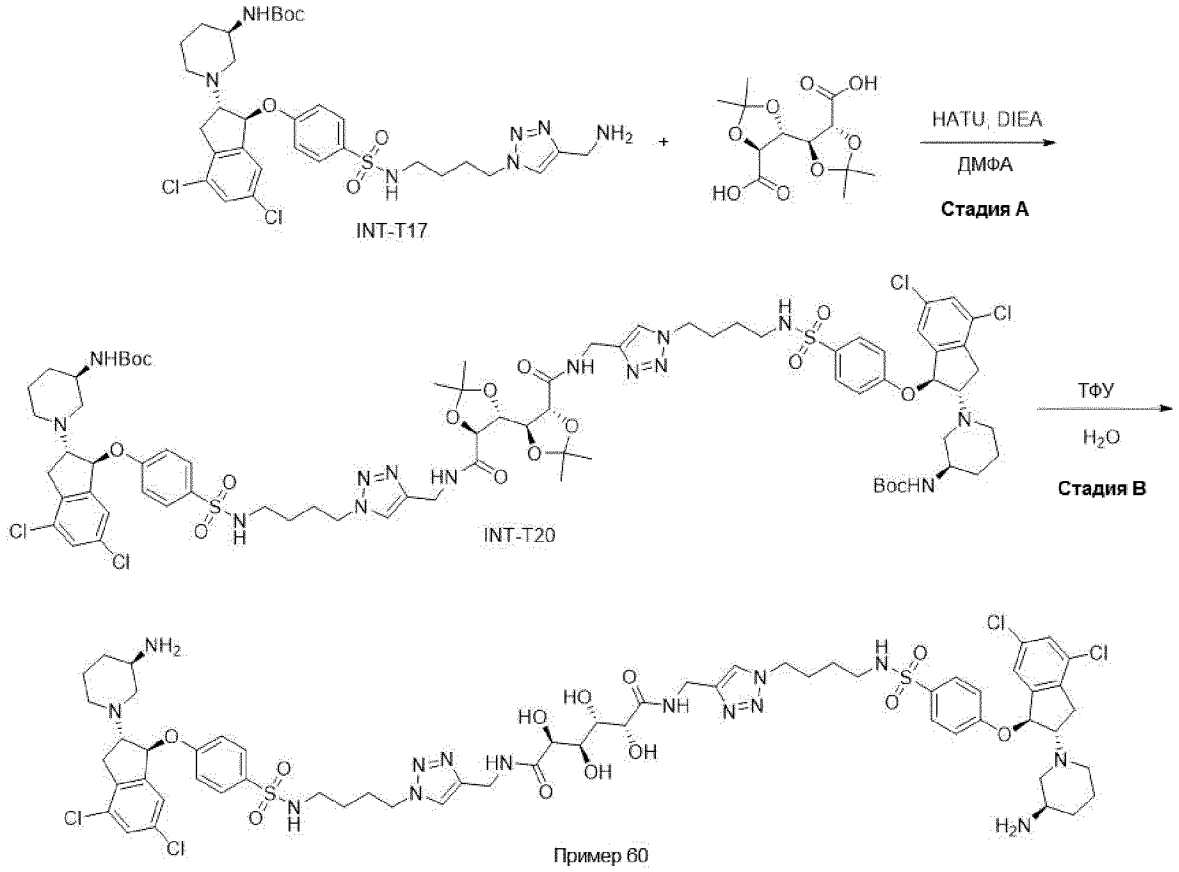
Пример 59

Пример 59: ***3-[(1-[6-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([[(1-[6-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевинаИсходя из INT-T18,***

[0367] **стадии A** и **B** давали 221 мг (55%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1413 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,96-7,87 (м, 6H), 7,54 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,45-7,37 (м, 4H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,74 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 4,52-4,36 (м, 10H), 3,79 (с, 2H), 3,70 (к, *J*=7,8 Гц, 6H), 3,42 (дд, *J*=16,3, 8,4 Гц, 2H), 3,30-3,09 (м, 8H), 2,89 (т, *J*=6,8 Гц, 4H), 2,18 (д, *J*=15,1 Гц, 4H), 2,08 (д, *J*=14,3 Гц, 2H), 1,88

(п, *J*=7,2 Гц, 4Н), 1,81-1,68 (м, 2Н), 1,57-1,42 (м, 8Н), 1,39-1,19 (м, 10Н).

Общая схема синтеза алифатических димерных продуктов триазольного типа с ядром галактаровой кислотой:



[0368] **Стадия А:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали амин INT-T17 (300 мг, 0,42 ммоль, 2,2 экв.), (4*R*,5*S*)-5-[(4*R*,5*S*)-5-карбокси-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновую кислоту (55,9 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), ДМФА (8 мл), диизопропилэтиламин (124,5 мг, 0,96 ммоль, 5 экв.) и HATU (220,02 мг, 0,58 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали 3 х 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 350 мг (неочищенного) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-([4-[4-([[(4*S*,4*aR*,8*R*,8a*S*)-8-[[(1-[4-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1*H*-1,2,3-

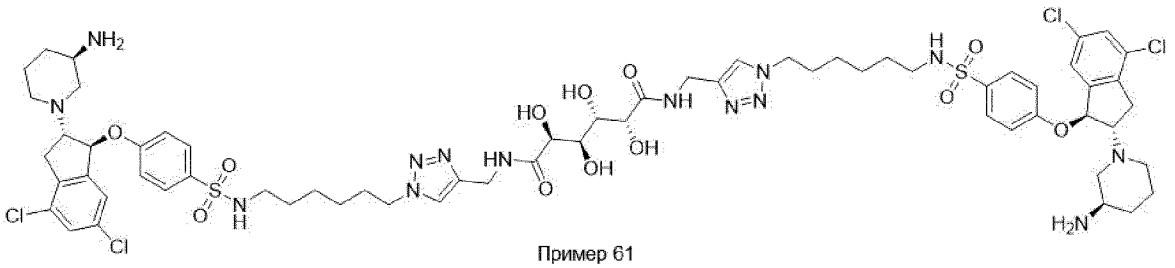
триазол-4-ил)метил]карбамоил]-2,2,6,6-тетраметил-гексагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4-ил]формамидо]метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]бутил]сульфамоил)фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-T20) в виде белого твердого вещества.

[0369] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали димер INT-T20 (480 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) и ТФУ/H_2O (7/0,35 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (28,0% CH_3CN до 43,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 60: ***(4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-бис([1-(4-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенилсульфонамид]бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамид***

[00211] **Стадии A** и **B** давали 190,0 мг (48%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1389 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,85-7,76 (м, 6H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,27 (д, *J*=8,7 Гц, 4H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,13 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 4,61-4,26 (м, 10H), 4,00 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,37 (д, *J*=18,5 Гц, 4H), 3,03 (дд, *J*=16,6, 7,7 Гц, 4H), 2,86 (дт, *J*=7,2, 3,6 Гц, 6H), 2,68 (с, 4H), 1,88 (дд, *J*=14,5, 7,1 Гц, 8H), 1,72 (с, 2H), 1,57 (д, *J*=10,9 Гц, 2H), 1,40 (т, *J*=7,5 Гц, 4H).

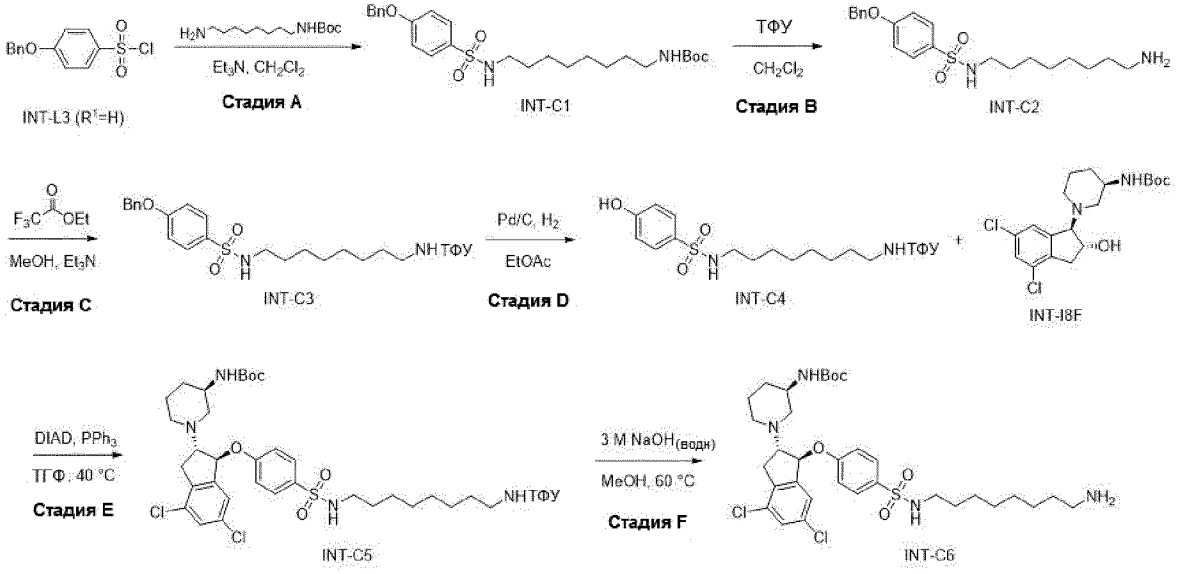
Пример 61: ***(4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-бис([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)фенилсульфонамидо]гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамид***



Пример 61

[0370] Исходя из INT-T18, **стадии A** и **B** давали 130,8 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1445 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,84 (дд, *J*=6,9, 1,9 Гц, 6H), 7,44 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,08 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 4,61-4,39 (м, 5H), 4,34 (т, *J*=7,0 Гц, 4H), 4,02 (с, 2H), 3,74 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,08-2,93 (м, 4H), 2,85 (т, *J*=6,8 Гц, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,70-2,60 (м, 4H), 1,87 (тт, *J*=14,4, 8,2 Гц, 8H), 1,69 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,48-1,20 (м, 13H).

Общая схема синтеза алкильных линкерных мономеров:



[0371] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали *трет*-бутил-*N*-(8-аминооктил)карбамат (2 г, 8,18 ммоль, 1,1 экв.), CH_2Cl_2 (30 мл) и триэтиламин (3 мл, 3 экв.). Затем несколькими порциями добавляли 4-(бензилокси)бензол-1-сульфонилхлорид (INT-L3, где R^1=H, 2,1 г, 7,43 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 2×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (2:1), что давало 3,3 г (91%) *трет*-бутил-*N*-(8-[[4-(бензилокси)бензол]сульфонамидо]октил)карбамата (INT-C1) в виде белого твердого вещества.

[0372] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали сульфонамид INT-C1 (2,7 г, 5,50 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2

(30 мл) и трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 9 с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования. Это давало 1,8 г (84%) N-(8-аминооктил)-4-(бензилокси)бензол-1-сульфонамида (INT-C2) в виде белого твердого вещества.

[0373] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали амин INT-C2 (1,68 г, 4,30 ммоль, 1 экв.), метанол (20 мл) и триэтиламин (2,3 мл, 4 экв.). Затем по каплям добавляли этилтрифторацетат (1,2 мл, 2 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 2×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (2:1), что давало 2 г (96%) *N*-(8-[[4-(бензилокси)бензол]сульфонамидо]октил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-C3) в виде белого твердого вещества.

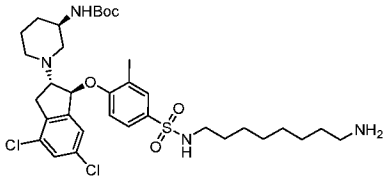
[0374] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали бензиловый эфир INT-C3 (2 г, 4,11 ммоль, 1 экв.), метанол (20 мл) и 10% палладий на угле (1 г). В вышеуказанную смесь вводили $H_{2(г)}$ и полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало 1,6 г (98%) 2,2,2-трифтор-*N*-[8-[(4-гидроксибензол)сульфонамидо]октил]ацетамида (INT-C4) в виде белого твердого вещества.

[0375] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали фенол INT-C4 (1,6 г, 4,04 ммоль, 1 экв.), ТГФ (18 мл) и аминоинданол INT-I8F (1,78 г, 4,44 ммоль, 1,1 экв.). Затем добавляли PPh_3 (1,79 г, 6,82 ммоль, 1,7 экв.) несколькими порциями при нагревании при 40 °C. Туда же по каплям добавляли DIAD (1,27 мл, 1,6 экв.) при перемешивании при 40°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (2:1), что давало 2,8 г (89%) *трет*-бутил-(3*R*)-

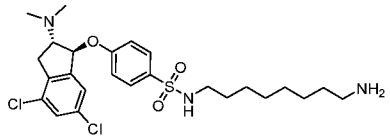
1-((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-(4-(*N*-(8-(2,2,2-трифторацетамидо)октил)сульфамоил)фенокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)пиперидин-3-илкарбамата (INT-C5) в виде желтого твердого вещества.

[0376] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали INT-C5 (2,8 г, 3,59 ммоль, 1 экв.), метанол (30 мл) и гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 2×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5:1), что давало 2,2 г (90%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-[(8-аминооктил)сульфамоил]фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-C6) в виде желтого твердого вещества.

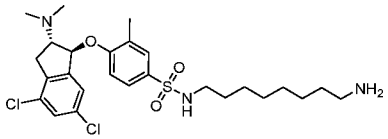
[0377] Следующие промежуточные соединения получены с применением вышеуказанных методик к соответствующим исходным аминоинданолам INT-I8 и сульфонилхлоридам INT-L3:



INT-C7



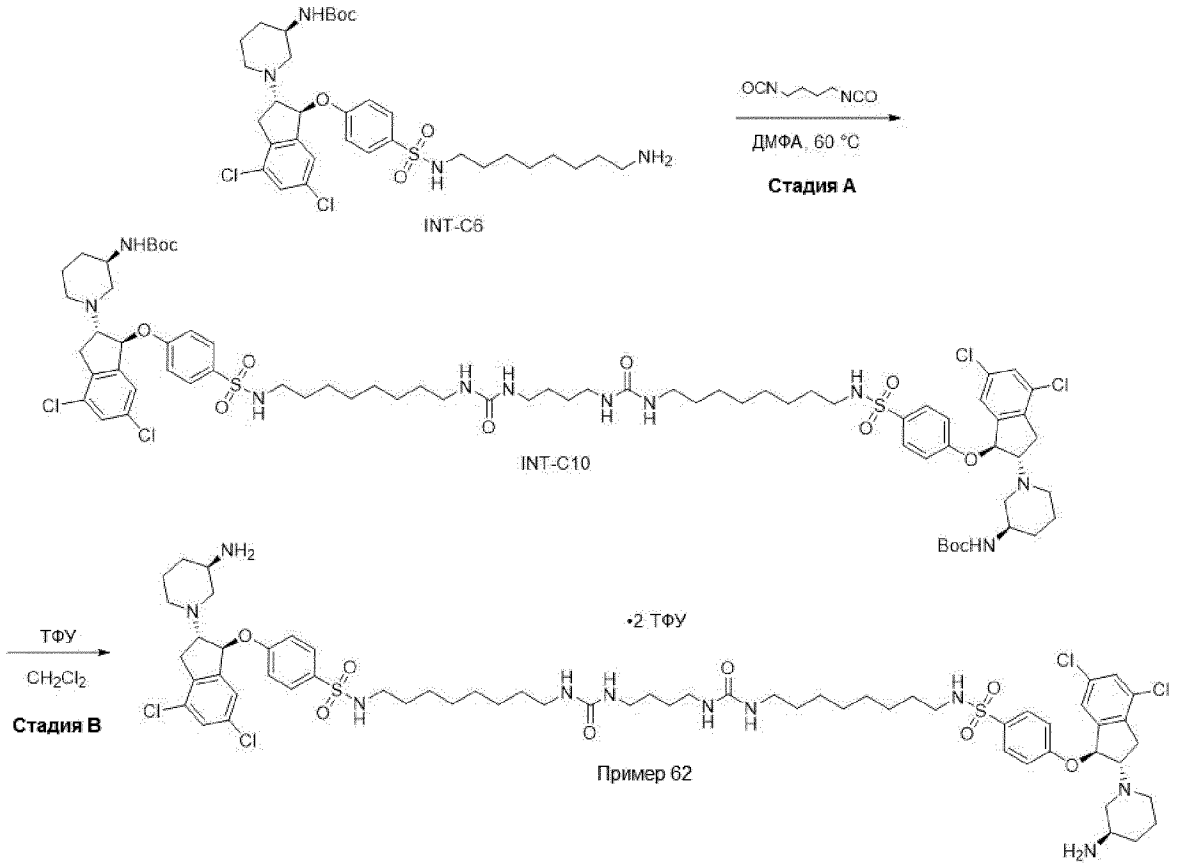
INT-C8



INT-C9

Общая схема синтеза алкильных линкерных димерных продуктов:

Пример 62: ***3-[8-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевина ; бис(трифторуксусная кислота)***



[0378] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали амин INT-C6 (300 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.), ДМФА (3 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (25 мл, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли 2 мл CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (8:1), что давало 260 мг (39%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-([8-[([4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]карбамоил)амино]октил]сульфамоил)фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-C10) в виде желтого твердого вещества.

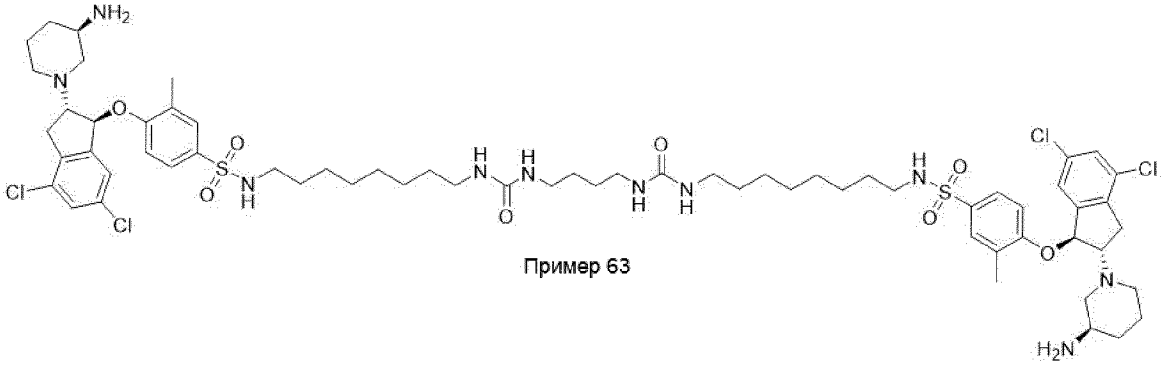
[0379] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали димер INT-C10 (260 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (8 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли 4 мл метанола. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм;

подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (18,0% CH_3CN до 32,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 62: ***3-[8-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевина ; бис(трифторуксусная кислота)***

[00212] **Стадии A** и **B** давали 136,5 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1307 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,92-7,83 (м, 4H), 7,46 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,17 (дд, *J*=1,9, 0,8 Гц, 2H), 6,08 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,75 (дт, *J*=13,6, 7,4 Гц, 2H), 3,39 (дт, *J*=9,8, 5,0 Гц, 4H), 3,33-3,24 (м, 2H), 3,16-2,93 (м, 13H), 2,88 (т, *J*=7,0 Гц, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,71-2,61 (м, 5H), 1,92 (с, 4H), 1,71 (с, 2H), 1,61 (д, *J*=8,8 Гц, 3H), 1,48 (дп, *J*=11,6, 4,4, 3,8 Гц, 12H), 1,33-1,27 (м, 16H).

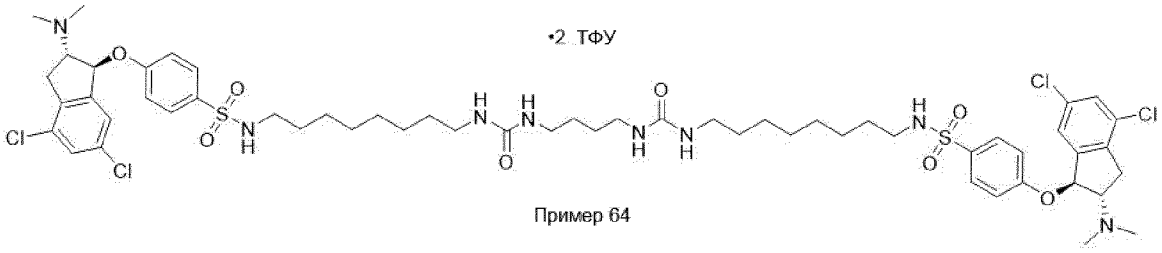
Пример 63: ***3-[8-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]буил]мочевина***



Пример 63

[0380] Исходя из INT-C7 и INT-I8F, **стадии A** и **B** давали 73,6 мг (24%) целевого соединения в виде розового твердого вещества. МС (*m/z*): 1335,95 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,87-7,74 (м, 4H), 7,63-7,52 (м, 4H), 7,02 (с, 2H), 6,87 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,61 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,92-3,70 (м, 7H), 3,49 (дд, *J*=24,0, 11,8 Гц, 2H), 3,35 (с, 4H), 3,19-3,06 (м, 8H), 2,90 (т, *J*=6,8 Гц, 4H), 2,33 (с, 6H), 2,30-2,05 (м, 6H), 1,79 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 1,55-1,44 (м, 12H), 1,30 (с, 16H).

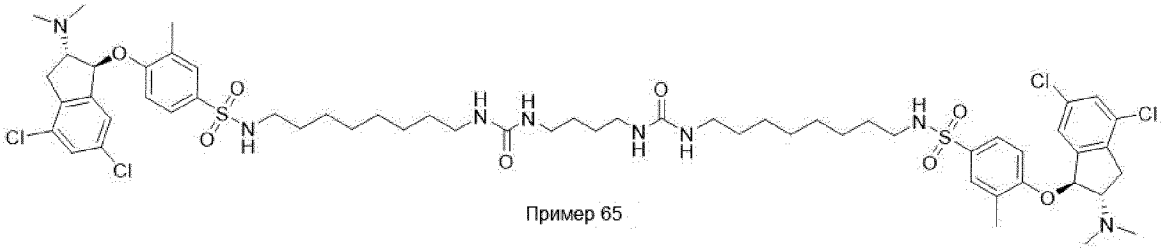
Пример 64: ***3-[8-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил] -1-[4-[([8-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевина ; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 64

[0381] Исходя из INT-C8 и INT-I8C, **Стадия A** давала 185 мг (48%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1197 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,95-7,87 (м, 4H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 4H), 7,11 (д, *J*=1,3 Гц, 2H), 6,44 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,44 (тд, *J*=8,6, 6,9 Гц, 2H), 3,67 (дд, *J*=16,5, 8,5 Гц, 2H), 3,23 (дд, *J*=16,4, 8,5 Гц, 2H), 3,14-3,02 (м, 21H), 2,88 (т, *J*=6,9 Гц, 4H), 1,45 (дт, *J*=14,2, 5,0 Гц, 13H), 1,27 (с, 15H).

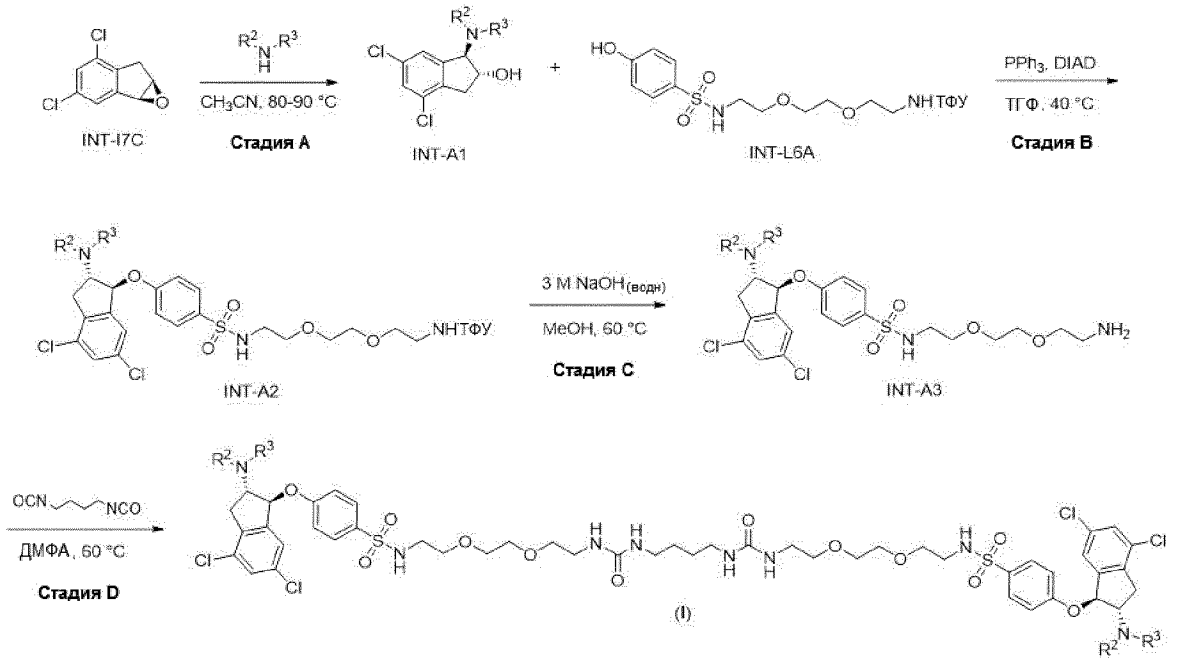
Пример 65: 3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевина



Пример 65

[0382] Исходя из INT-C9 и INT-I8C, **Стадия A** давала 100,3 мг (14%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1227,65 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,82 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,77 (с, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,49 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,09 (с, 2H), 6,48 (с, 2H), 4,50-4,40 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,35-3,20 (м, 2H), 3,17-2,96 (м, 20H), 2,92-2,83 (м, 4H), 2,33 (с, 6H), 1,53-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 18H).

Общая схема синтеза различных аминных димерных продуктов:



[0383] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали эпоксид INT-I7C (1 экв.), необходимый амин R^2R^3NH (2 экв.) и CH_3CN (0,16 М). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1: 3-1: 2), что давало аминоинданол INT-A1.

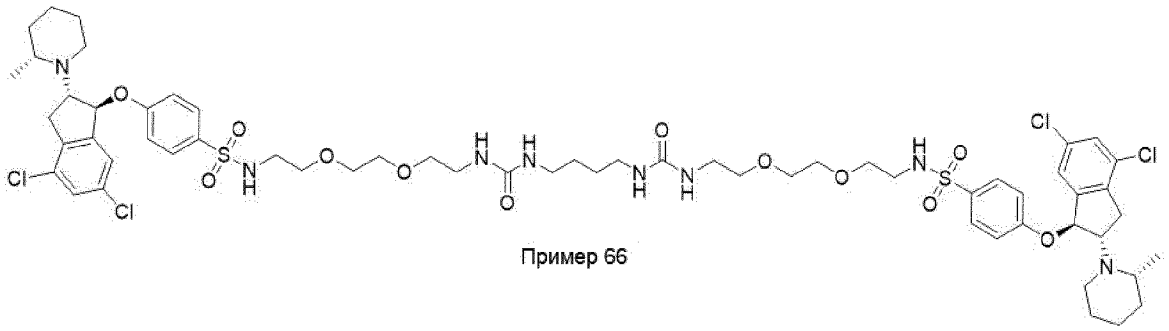
[0384] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-A1 (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,2 М) с последующим добавлением фенольного линкера INT-L6A (1,1 экв.) и нагреванием до 40 °C. К этой взвеси добавляли PPh_3 (2 экв.) и DIAD (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало мономер индана INT-A2.

[0385] **Стадия C:** В круглодонную колбу помещали мономер индана INT-A2 (1 экв.), метанол (0,1 М) и гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата (100%), что давало мономер инданамина INT-A3.

[0386] **Стадия D:** В круглодонную колбу добавляли INT-A3 (1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (ДМФА, 0,12 М) и 1,4-диизоцианатобутан (0,40 экв.). Полученный раствор перемешивали в

течение 2 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием хлороформа/метанола (10:1), что давало соединения структуры (**I**). Конечные продукты очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Конечные продукты обычно выделяли в виде свободных оснований, солей ТФУ или гидрохлоридных солей.

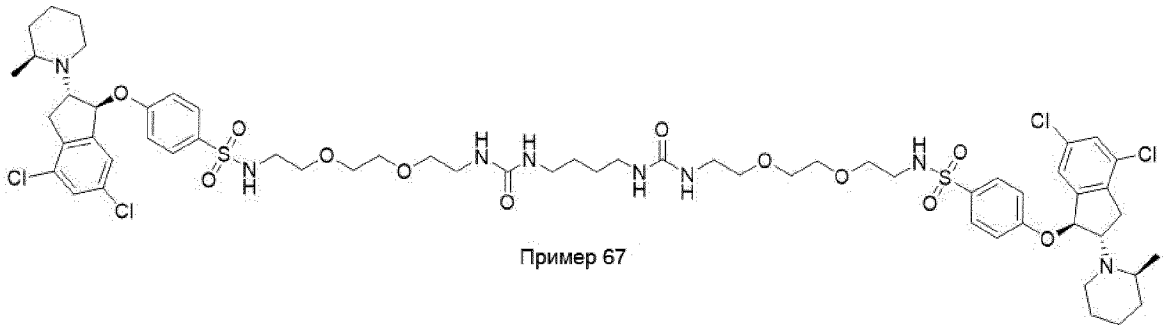
Пример 66: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 66

[0387] В соответствии с Общей схемой с (2*R*)-2-метилпиперидином, **Стадии A–D** давали 112,8 мг (15%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1313,5 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,86 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,39 (с, 2H), 7,35 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,13 (с, 2H), 6,12 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,16–4,04 (м, 2H), 3,60–3,46 (м, 16H), 3,40–3,20 (м, 8H), 3,16–3,04 (м, 8H), 2,98–2,90 (м, 2H), 2,87–2,78 (м, 2H), 2,76–2,65 (м, 2H), 2,32 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 1,40–1,26 (м, 12H), 1,16 (д, *J*=6,0 Гц, 6H).

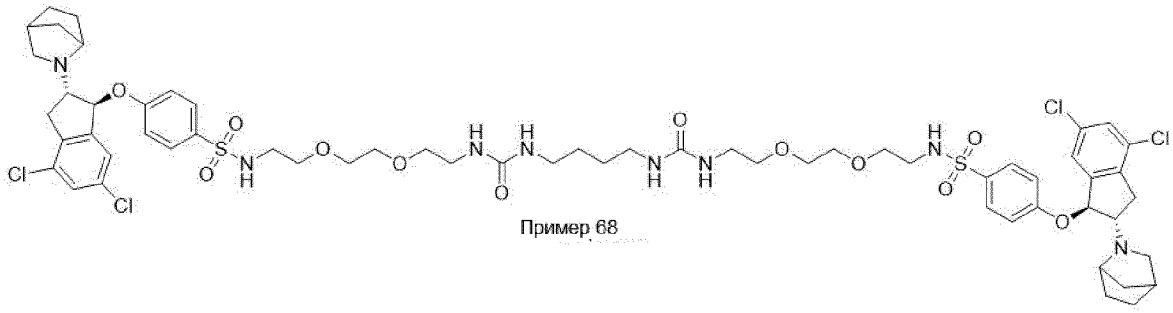
Пример 67: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2S)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(2S)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 67

[0388] В соответствии с Общей схемой с (2*S*)-2-метилпиперидином, **Стадии A–D** давали 46,8 мг (26%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1313,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,73 (д, *J*=6,8 Гц, 4H), 7,34 (к, *J*=4,8 Гц, 6H), 7,16 (д, *J*=1,2 Гц, 2H), 5,80 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 3,95 (к, *J*=4,8 Гц, 2H), 3,50–3,36 (м, 16H), 3,20–3,15 (м, 4H), 3,05–2,95 (м, 10H), 2,90–2,80 (м, 2H), 2,52 (д, *J*=7,4 Гц, 4H), 2,10 (т, *J*=3,8 Гц, 2H), 1,62 (д, *J*=9,6 Гц, 4H), 1,54–1,43 (м, 4H), 1,39–1,32 (м, 4H), 1,31–1,20 (м, 4H), 1,18 (с, 2H), 1,00 (к, *J*=6,4 Гц, 6H).

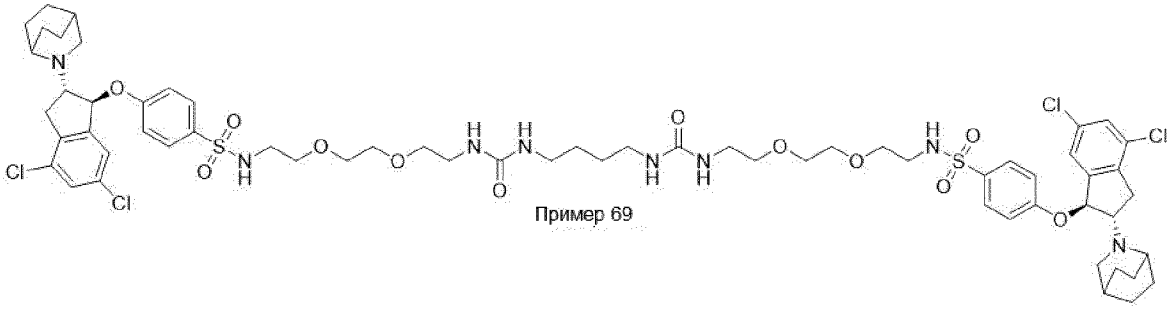
Пример 68: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 68

[0389] В соответствии с Общей схемой с 2-азабицикло[2.2.1]гептаном, **Стадии A–D** давали 76,6 мг (14%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1309,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,90 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,35–7,26 (м, 4H), 7,09 (с, 2H), 6,00 (с, 2H), 3,93–3,20 (м, 28H), 3,18–3,04 (м, 8H), 3,00–2,83 (м, 3H), 2,70–2,60 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,13–1,80 (м, 2H), 1,80–1,35 (м, 15H).

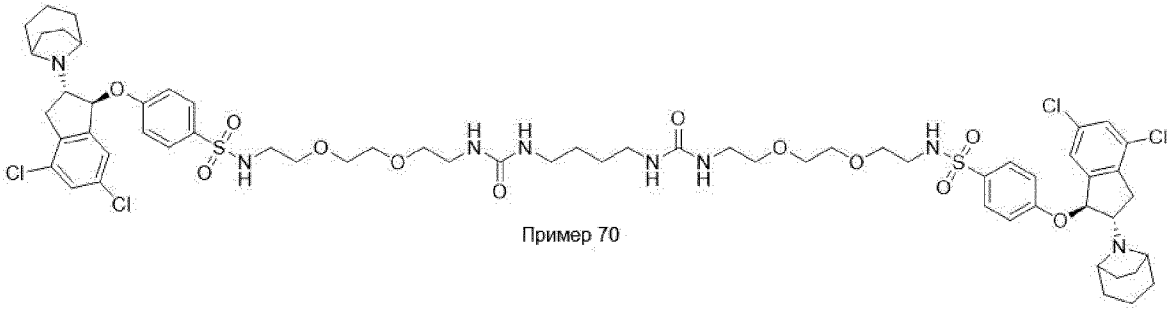
Пример 69: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 69

[0390] В соответствии с Общей схемой с 2-азабицикло[2.2.2]октаном, **Стадии A–D** давали 46,7 мг (18%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1337,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400 МГц): δ 7,86 (д, *J*=9,2 Гц, 4H), 7,38 (с, 2H), 7,27 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,04 (с, 2H), 5,91 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,76 (к, *J*=7,7 Гц, 2H), 3,57-3,46 (м, 18H), 3,30-3,27 (м, 4H), 3,13-3,06 (м, 8H), 3,01 (д, *J*=9,6 Гц, 2H), 2,86-2,72 (м, 6H), 2,05-1,93 (м, 4H), 1,65-1,46 (м, 18H).

Пример 70: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

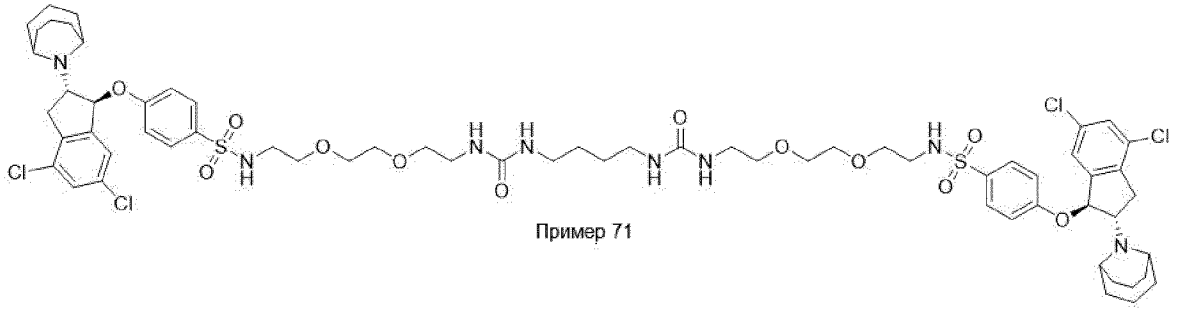


Пример 70

[0391] В соответствии с Общей схемой с 8-азабицикло[3.2.1]октаном, **Стадии A–D** давали 59,1 мг (30%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1337,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,78 (д, *J*=8,8 Гц,

4H), 7,29 (с, 2H), 7,17 (д, *J*=9,2 Гц, 4H), 6,93 (с, 2H), 5,85 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,75 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,50-3,47 (м, 3H), 3,47-3,35 (м, 11H), 3,29-3,22 (м, 6H), 3,21-3,18 (м, 3H), 2,98 (т, *J*=5,6 Гц, 7H), 2,69 (к, *J*=8,2 Гц, 2H), 2,00-1,83 (м, 8H), 1,72 (д, *J*=2,8 Гц, 2H), 1,65-1,55 (м, 6H), 1,43-1,31 (м, 6H), 1,29-1,15 (м, 6H).

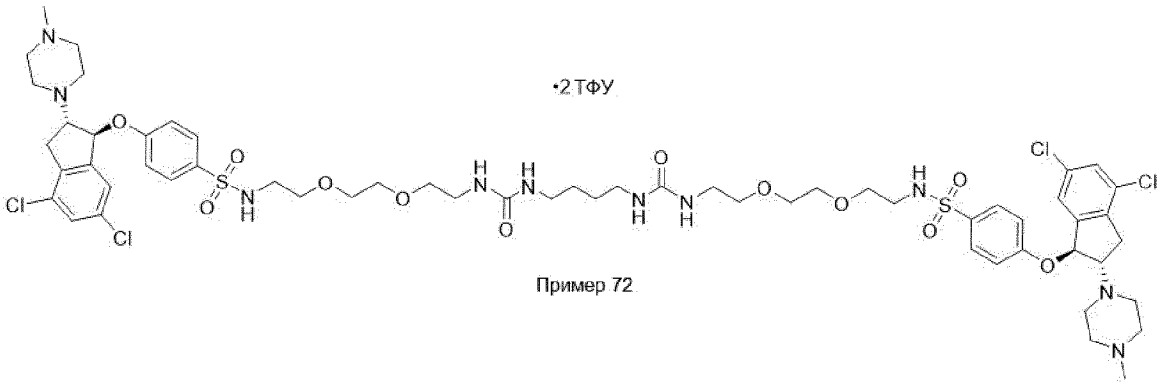
Пример 71: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[9-азабицикло[3.3.1]нонал-9-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 71

[0392] В соответствии с Общей схемой с 9-азабицикло[3. 3. 1]нонана гидрохлоридом (и добавленным гидроксидом натрия), **Стадии A-D** давали 59,8 мг (16%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1365,5 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4,400 МГц) δ 7,77 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,29 (с, 2H), 7,16 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 6,93 (с, 2H), 5,81 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,34 (к, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,48-3,37 (м, 16H), 3,27-3,17 (м, 6H), 3,03-2,96 (м, 8H), 2,86 (с, 4H), 2,62 (к, *J*=8,2 Гц, 2H), 2,13-1,96 (м, 12H), 1,65-1,52 (м, 4H), 1,45-1,37 (м, 12H).

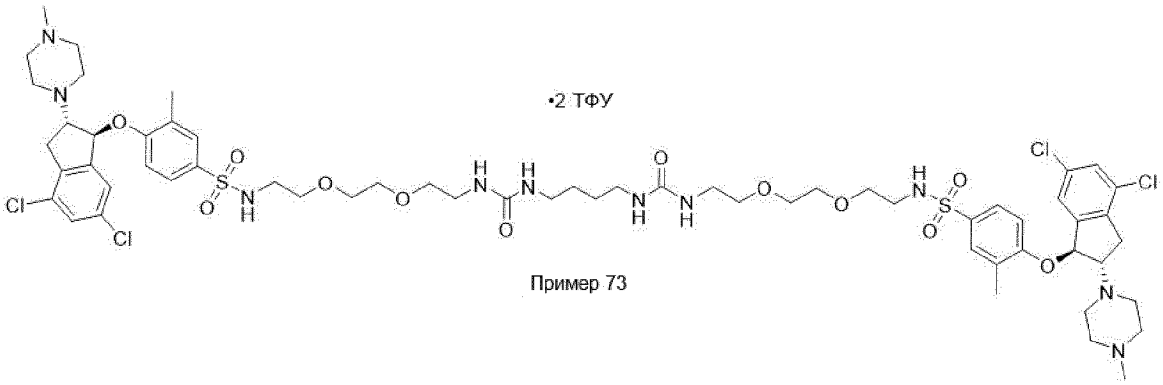
Пример 72: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 72

[0393] В соответствии с Общей схемой с 1-метилпиперазином, **Стадии A-D** давали 72,8 мг (56%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1315 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,94-7,82 (м, 4H), 7,43 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,37-7,25 (м, 4H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,06 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,70 (тд, *J*=7,8, 5,9 Гц, 2H), 3,64-3,46 (м, 17H), 3,37 (с, 4H), 3,32-3,20 (м, 6H), 3,16-2,83 (м, 20H), 2,80 (с, 6H), 1,53-1,42 (м, 4H).

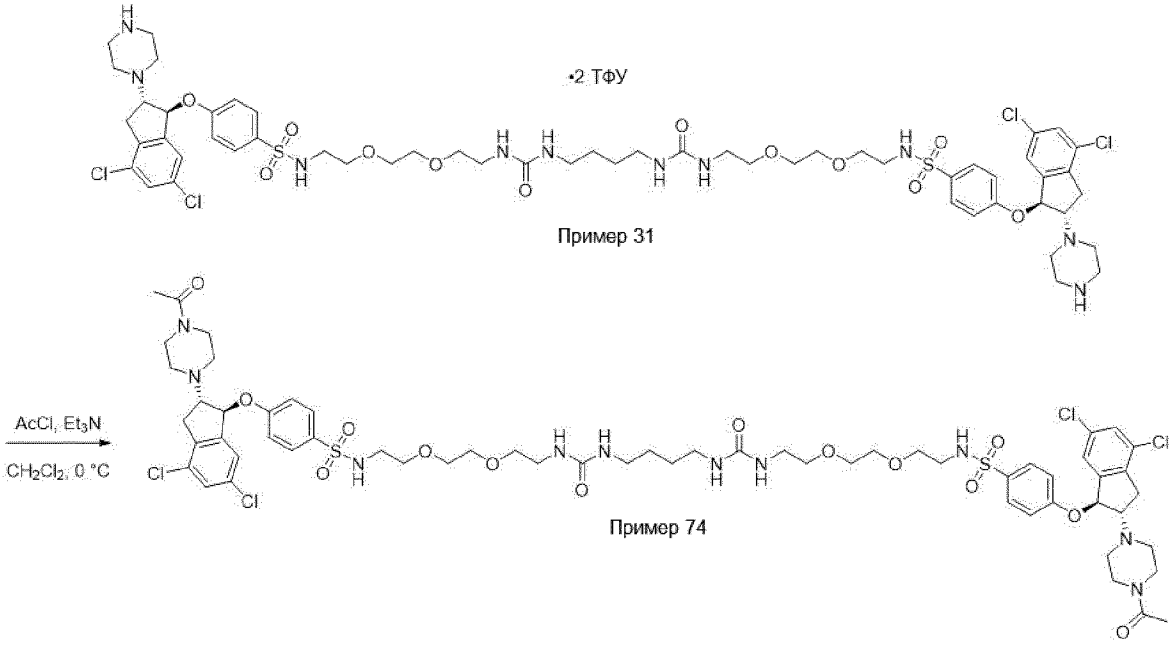
Пример 73: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина;бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 73

[0394] В соответствии с Общей схемой с 1-метилпиперазином и INT-L6C, **Стадии A-D** давали 50,4 мг (39%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 672,5$[M/2+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,82-7,67 (м, 4H), 7,43 (дд, *J*=5,4, 3,5 Гц, 4H), 7,12 (с, 2H), 6,07 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,72 (к, *J*=7,3 Гц, 3H), 3,53 (дт, *J*=15,9, 4,7 Гц, 17H), 3,38 (с, 3H), 3,33-2,79 (м, 27H), 2,70 (с, 4H), 2,27 (с, 6H), 1,46 (д, *J*=5,5 Гц, 4H).

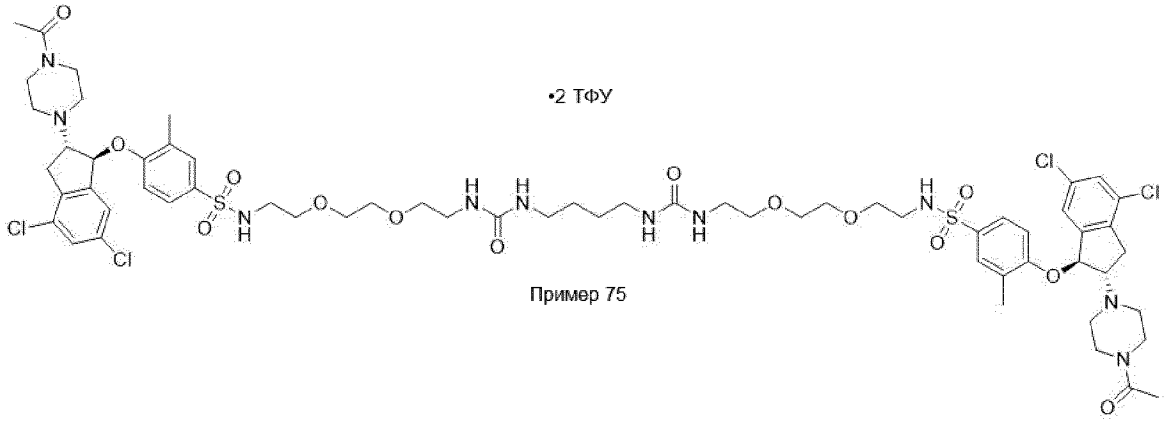
Пример 74: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



[0395] В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали соединение из Примера **31** (300 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (12 мл), триэтиламин (0,163 мл) и ацетилхлорид (0,050 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 0-5°C на бане вода/лед. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 52,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 200,5 мг (63%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1371 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,99-7,89 (м, 4H), 7,54 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,44-7,34 (м, 4H), 7,15 (д, *J*=1,0 Гц, 2H), 6,48 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 4,32 (к, *J*=7,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 8H), 3,72-3,47 (м, 19H), 3,40 (с, 5H), 3,34-3,18 (м, 8H), 3,11 (т, *J*=5,4 Гц, 8H), 2,16 (с, 6H), 1,48 (д, *J*=6,2 Гц, 4H).

Пример 75: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-***

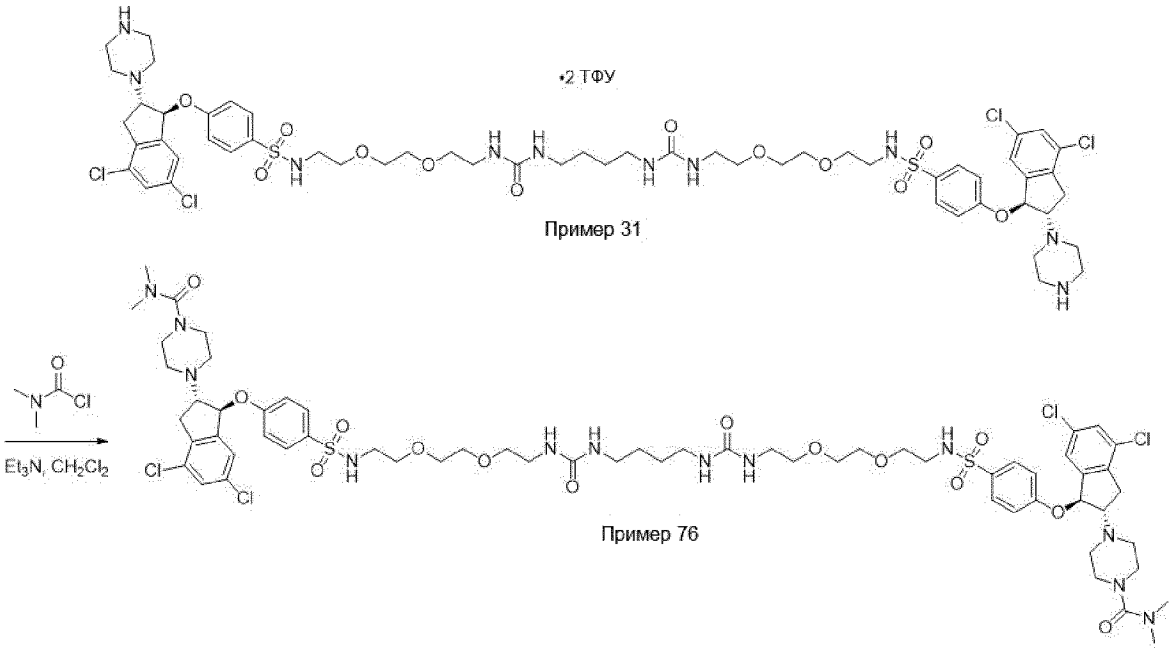
[(4-[[(1S,2S)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)



Пример 75

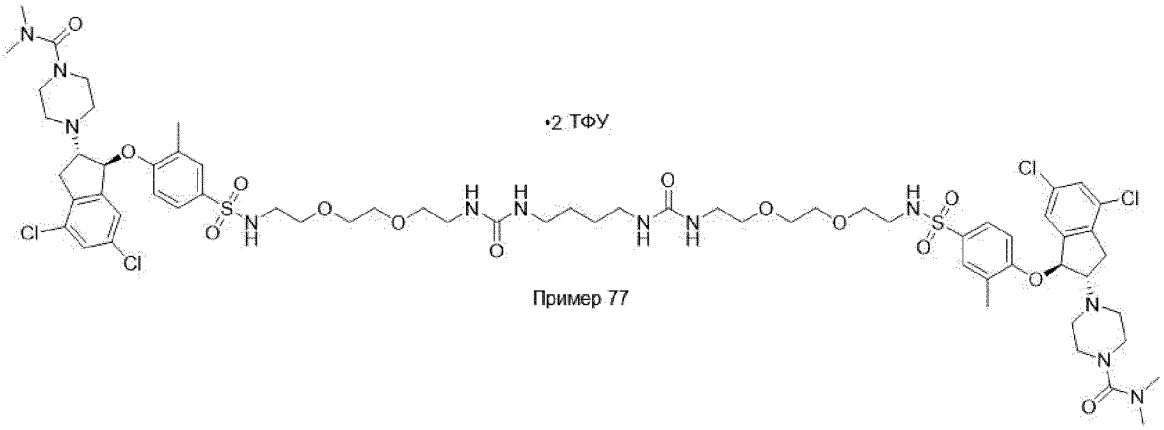
[0396] Исходя из соединения в Примере **32**, была применена методика синтеза Примера **74**, чтобы получить 150,9 мг (41%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1399 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,82-7,67 (м, 4H), 7,51-7,40 (м, 4H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,43 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 4,26 (к, *J*= 8,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 9H), 3,66-3,42 (м, 18H), 3,28-3,12 (м, 6H), 3,05 (к, *J*=5,8 Гц, 8H), 2,26 (с, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,49-1,38 (м, 4H).

Пример 76: ***4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-([[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]этил)сульфамоил]фенокси]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид***



[0397] В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали соединение из Примера **31** (300 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (8 мл), *N*,*N*-диметилкарбамоилхлорид (75,2 мг, 0,70 ммоль, 3 экв.) и триэтиламин (0,162 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30% CH_3CN до 52% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 236,9 мг (71%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m*/*z*): 1429 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 8,01-7,89 (м, 4H), 7,56 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,45-7,34 (м, 4H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,58 (д, *J*=6,9 Гц, 2H), 4,48 (к, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,80-3,23 (м, 39H), 3,12 (т, *J*=5,5 Гц, 9H), 2,91 (с, 12H), 1,54-1,43 (м, 4H).

Пример 77: ***4-[(1S,2S)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-([[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]этил)сульфамоил]-2-метилфенокси]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид; бис(трифторуксусная кислота)***

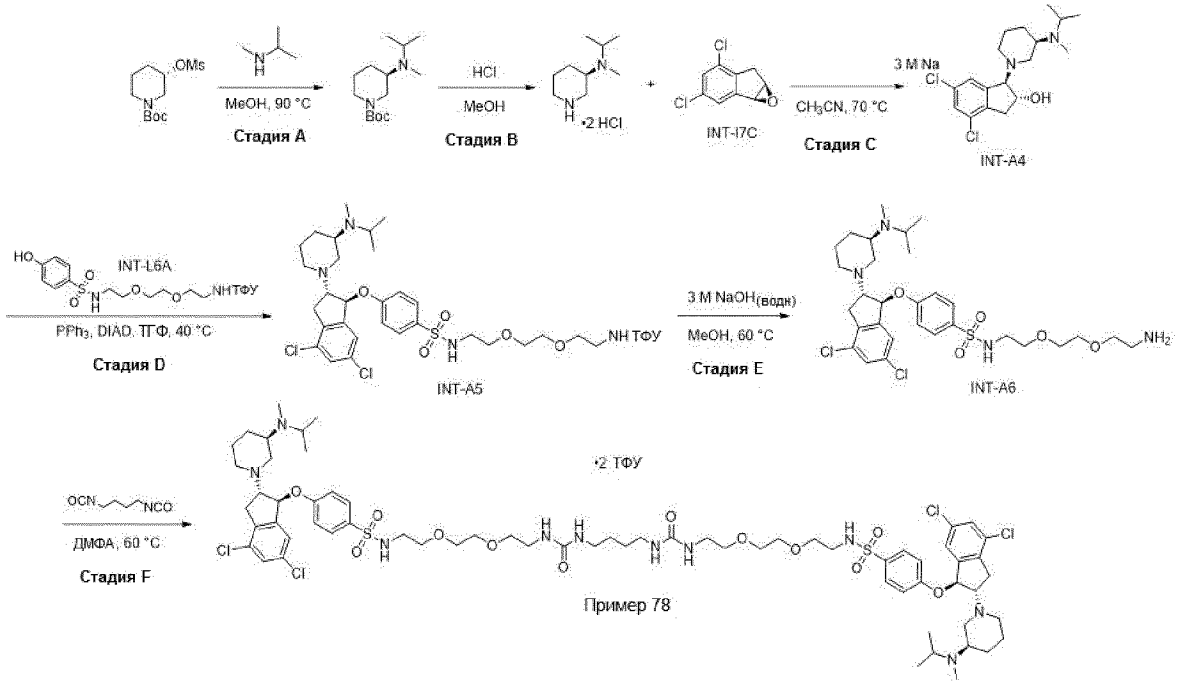


Пример 77

[0398] Исходя из соединения в Примере **32**, была применена методика синтеза Примера **76**, чтобы получить 198 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1455 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,83-7,68 (м, 4H), 7,53-7,40 (м, 4H), 7,03 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 6,54 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 4,45 (к, *J*=8,1 Гц, 2H), 3,68 (дд, *J*=16,4, 8,6 Гц, 3H), 3,60-3,42 (м, 28H), 3,36 (д, *J*=9,1 Гц, 5H), 3,24 (д, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,05 (к, *J*=5,6 Гц, 8H), 2,86 (с, 12H), 2,27 (с, 6H), 1,48-1,38 (м, 4H).

Схема синтеза Примера 78

Пример **78**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 78

[0399] **Стадия A:** В запаянную трубку вместимостью 50 мл помещали *трет*-бутил-(3*S*)-3-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 17,9 ммоль, 1 экв.), метанол (15 мл) и метил(пропан-2-ил)амин (3,9 г, 53,3 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 72 ч при 90 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (0-5%), что давало 2 г (44%) *трет*-бутил-(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[0400] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали*трет*-бутил-(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (1,7 г, 6,63 ммоль, 1 экв.) и хлороводород в метаноле (40 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, чтобы получить 1,52 г (100%) (3*R*)-*N*-изопропил-*N*-метилпиперидин-3-амина дигидрохлорида в виде белого твердого вещества.

[0401] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали эпоксид INT-I7C (300 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.), (3*R*)-*N*-изопропил-*N*-метилпиперидин-3-амина дигидрохлорид (684 мг, 2,98 ммоль, 2 экв.), MeCN (10 мл) и гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 70°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (8:1), что давало 530 мг (99%) (1*R*,2*R*)-4,6-дихлор-1-[(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола (INT-A4) в виде красного масла.

[0402] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали аминоинданол INT-A4 (570 мг, 1,60 ммоль, 1 экв.), фенол INT-L6A (716 мг, 1,77 ммоль, 1,1 экв.), ТГФ (3,7 мл) и PPh_3 (627 мг, 2,39 ммоль, 1,5 экв.). При нагревании до 40°C на масляной бане добавляли DIAD (0,47 мл, 1,5 экв.) по каплям при перемешивании в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 600 мг (51%) *трет*-бутил-*N*-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамата (INT-A5) в виде желтого масла.

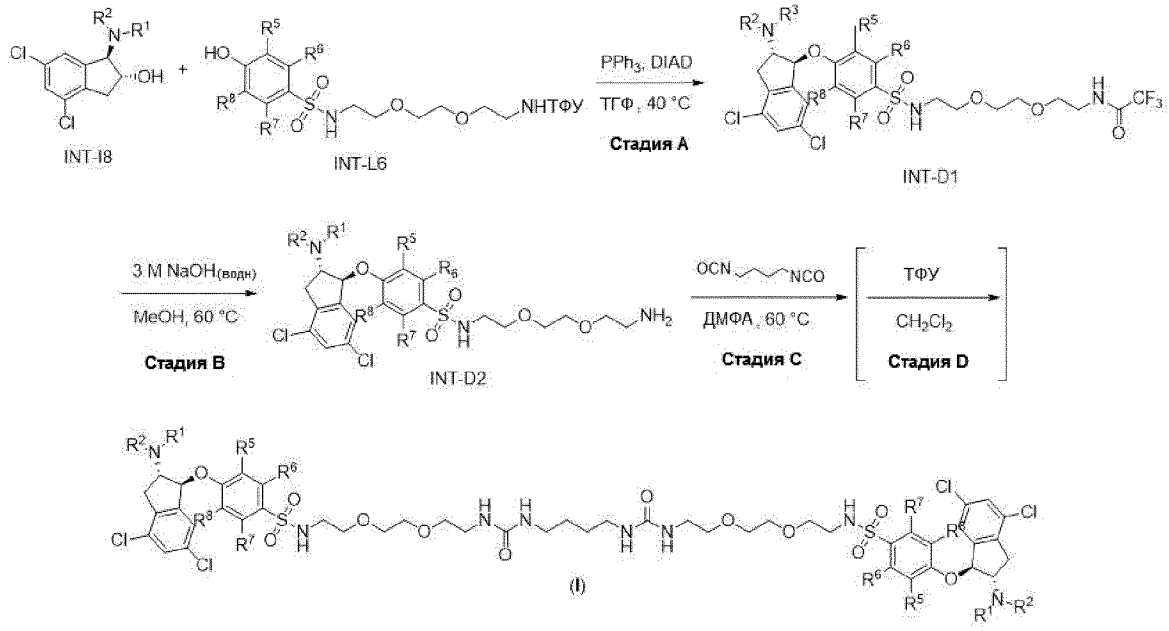
[0403] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали INT-A5 (600 мг, 0,81 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (10 мл) и ТФУ (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 3×50 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (8:1), что давало 420 мг (81%) *N*-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол-1-сульфонамида (INT-A6) в виде желтого масла.

[0404] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали амин INT-A6 (400 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (68 мг, 0,25 ммоль, 0,40 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 45,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Пример 78: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

[0405] **Стадии A–F** давали 203,1 мг (20%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 714,5 $[M/2+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,91–7,81 (м, 4H), 7,42 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,30 (д, *J*=8,5 Гц, 4H), 7,11 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 6,18 (м, 2H), 3,98–3,66 (м, 4H), 3,54 (дк, *J*=5,6, 2,0 Гц, 8H), 3,47 (т, *J*=5,5 Гц, 10H), 3,29 (м, 3H), 3,27–3,23 (м, 4H), 3,12–2,99 (м, 10H), 2,94 (м, 4H), 2,77–2,62 (м, 6H), 2,58 (м, 3H), 2,08 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,70 (м,4H), 1,49–1,38 (м, 4H), 1,31 (м, 10H), 1,20 (д, *J*=6,5 Гц, 2H).

Общая схема синтеза дизамещенных сульфонамидных димерных продуктов:



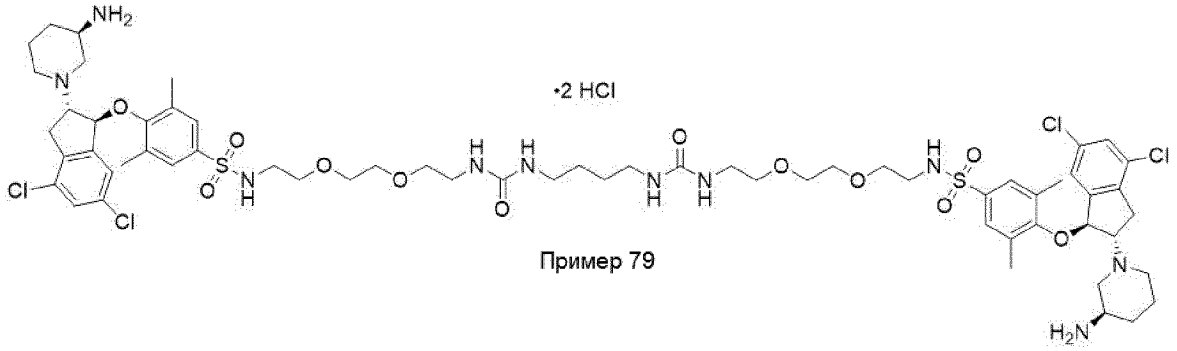
[0406] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-I8 (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,2 М) с последующим добавлением фенольного линкера INT-L6 (1,1 экв.) и нагреванием до 40 °C. К этой взвеси добавляли PPh_3 (2 экв.) и DIAD (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1-3 ч при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало мономер индана INT-D1.

[0407] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали мономер индана INT-D1 (1 экв.), метанол (0,1 М) и гидроксид натрия (3 $М_{(водн)}$, 3-5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1-2 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало инданаминный мономер INT-D2.

[0408] **Стадия C:** В круглодонную колбу помещали INT-D2 (1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (ДМФА, 0,1 М) и 1,4-диизоцианатобутан (0,4-0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием хлороформа/метанола (10:1), что давало желаемый димер структуры (**I**). Конечные продукты очищали препаративной ВЭЖХ. Конечные продукты обычно выделяли в виде свободных оснований аминов, солей ТФУ или гидрохлоридных солей.

[0409] **Стадия D (для Boc-защищенных промежуточных соединений):** В круглодонную колбу помещали Boc-защищенный димер (**I**) (1 экв.) и 5:1 CH_2Cl_2: ТФУ (~0,05 М). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Конечные продукты обычно выделяли в виде свободных оснований аминов, солей ТФУ или гидрохлоридных солей.

Пример 79: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид***

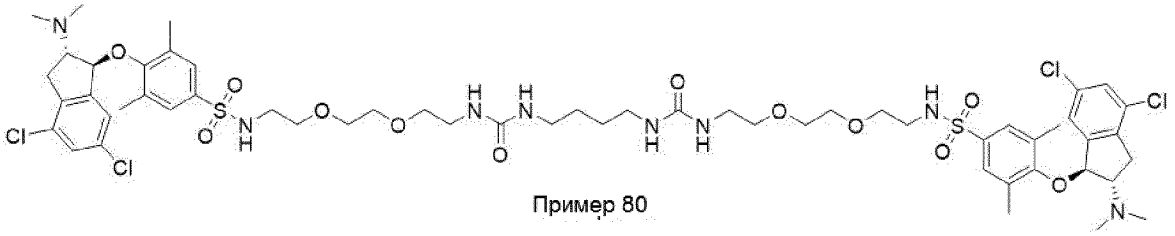


Пример 79

[0410] Исходя из INT-L6D и INT-I8F, **Стадии A-D** давали Пример 79, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (40,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 129,2 мг (48%) целевого соединения в виде желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1370,85 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,60 (д, *J*=15,2 Гц, 6H), 6,45 (с, 2H), 6,30 (с, 2H), 4,70 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 3,95-3,80 (м, 6H), 3,70-3,50 (м, 20H), 3,40-3,35 (м, 8H), 3,17 (с, 4H), 3,05 (т, *J*=5,4 Гц, 4H), 2,30-2,10 (м, 18H), 1,88 (с, 2H), 1,54 (с, 4H).

Пример 80: ***1-[2-(2-[2-[(3-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,4-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-***

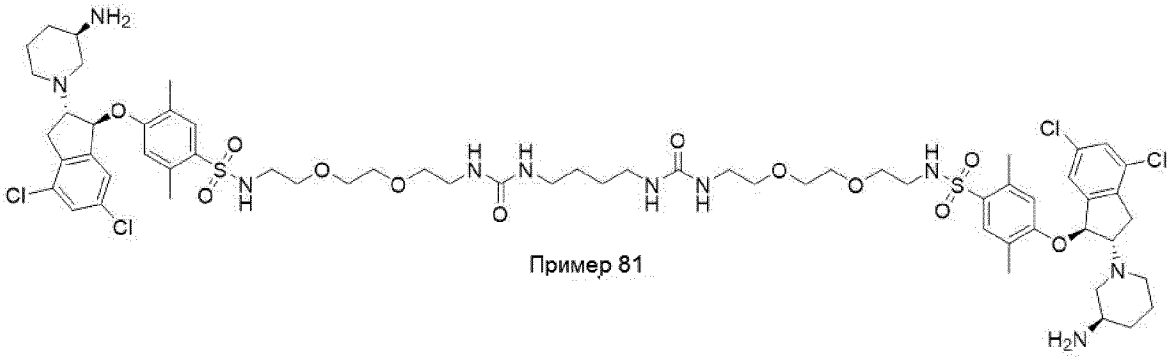
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина



Пример 80

[0411] Исходя из INT-L6D и INT-I8C,**СтадииA-C** давали Пример **80**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge BEH130 C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (75,0% CH_3CN до 84,0% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 91,5 мг (28%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1261,20 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,56 (с, 4H), 7,43 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 6,50 (д, *J*=1,2 Гц, 2H), 5,68 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,82-4,78 (м, 2H), 3,58 (к, *J*=5,0 Гц, 8H), 3,55-3,50 (м, 8H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,35-3,30 (м, 4H), 3,13 (с, 4H), 3,08-2,96 (м, 6H), 2,30 (с, 12H), 2,15 (д, *J*=9,6 Гц, 12H), 1,50 (с, 4H).

Пример **81**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

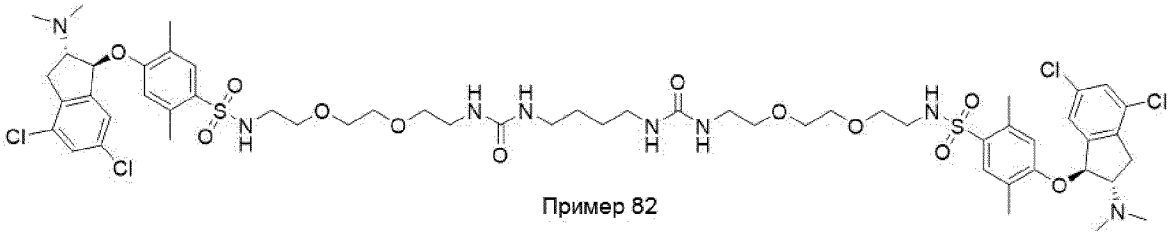


Пример 81

[0412] Исходя из INT-L6E и INT-I8F,**Стадии A-D** давали Пример **81**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C_{18}, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1% NH_4OH) и CH_3CN (50,0% CH_3CN до 60,0% за 13 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 113,6 мг (30%) целевого соединения в виде

светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1371,75 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,83 (с, 2H), 7,54 (с, 2H), 7,48 (с, 2H), 7,01 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 6,88 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,61 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,87-3,71 (м, 8H), 3,70-3,51 (м, 20H), 3,50-3,33 (м, 8H), 3,21 (д, *J*=6,0 Гц, 4H), 3,11 (т, *J*=5,6 Гц, 4H), 2,71 (с, 6H), 2,30-2,11 (м, 10H), 1,83 (с, 2H), 1,56 (с, 5H).

Пример **82**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 82

[0413] Исходя из INT-L6E и INT-I8C, **Стадии A-C** давали Пример **82**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-анализВЭЖХ-SHIMADZU(ВЭЖХ-10)): колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (85,0% CH_3CN до 89,0% за 11 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 74,8 мг (14%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1261,55 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,77 (с, 2H), 7,42 (с, 2H) 7,30 (с, 2H), 7,09 (с, 2H), 5,99 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,63-3,42 (м, 18H), 3,30 (к, *J*=5,6 Гц, 6H), 3,20-3,04 (м, 8H), 2,91 (дд, *J*=16,4, 8,0 Гц, 2H), 2,66 (с, 6H), 2,37 (с, 12H), 2,22 (с, 6H), 1,53 (с, 4H).

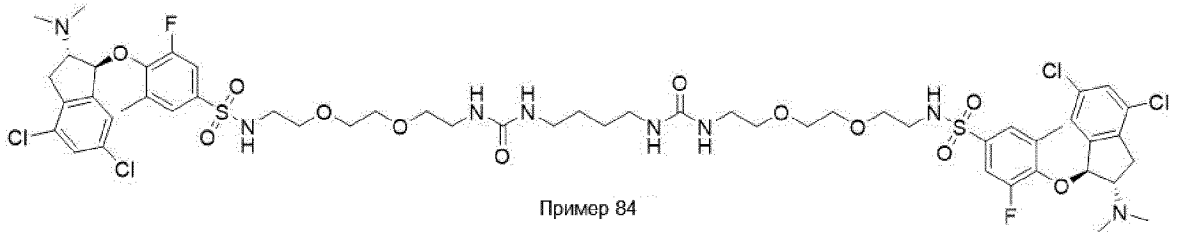
Пример **83**: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид***



Пример 83

[0414] Исходя из INT-L6F и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **83**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 70,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 317,6 мг (64%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1380,80 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,66 (д, *J*=11,2 Гц, 2Н), 7,65 (с, 2Н), 7,62 (с, 2Н), 6,70 (с, 4Н), 4,67 (с, 2Н), 3,99-3,80 (м, 8Н), 3,68-3,48 (м, 19Н), 3,46-3,28 (м, 7Н), 3,21 (с, 4Н), 3,11 (т, *J*=5,2 Гц, 4Н), 2,14 (с, 6Н), 2,30-2,10 (м, 6Н), 1,93 -1,78 (м, 2Н), 1,57 (с, 4Н).

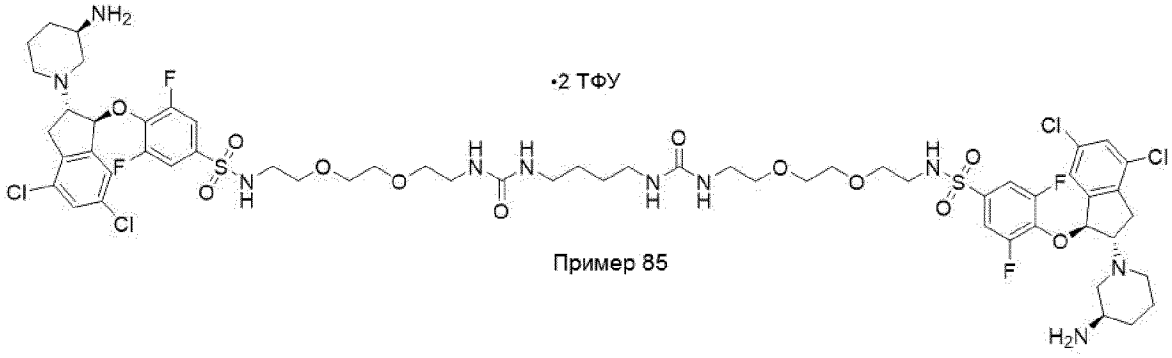
Пример **84**: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 84

[0415] Исходя из INT-L6F и INT-I8C, **Стадии A–C** давали Пример **84**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (45,0% CH_3CN до 65,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 109,6 мг (30%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1269,45 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-d_4, 400 МГц) δ 7,59 (т, *J*=13,4 Гц, 4Н), 7,44 (с, 2Н), 6,93 (с, 2Н), 5,92 (д,

J=4,0 Гц, 2H), 3,72-3,65 (м, 3H), 3,60-3,50 (м, 16H), 3,38-3,29 (м, 5H), 3,13-3,08 (м, 8H), 2,93 (дд, *J*=16,8, 5,6 Гц, 2H), 2,32 (с, 12H), 2,15 (с, 6H), 1,49 (с, 4H).

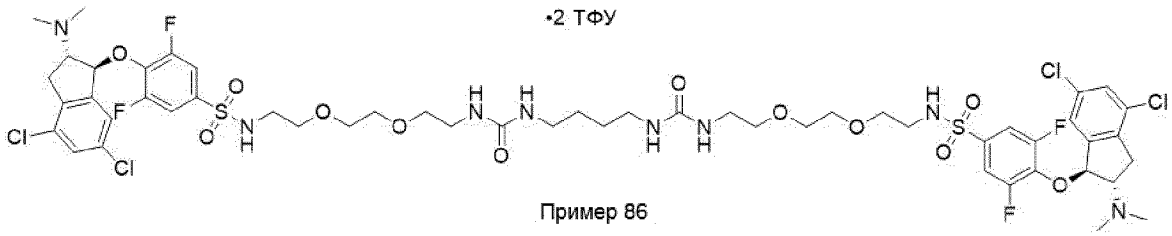


Пример 85

Пример 85: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3,5-дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

[00213] Исходя из INT-L6H и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **85**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 мм*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25% CH_3CN до 65% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 192,3 мг (57%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1387 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,59 (д, *J*=7,2 Гц, 4H), 7,46 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,22-7,16 (м, 2H), 5,89 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 3,89 (к, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,62-3,47 (м, 17H), 3,31-3,22 (м, 5H), 3,20-3,06 (м, 10H), 3,04-2,93 (м, 4H), 2,69 (с, 2H), 2,56-2,40 (м, 4H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,78 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,54-1,36 (м, 8H).

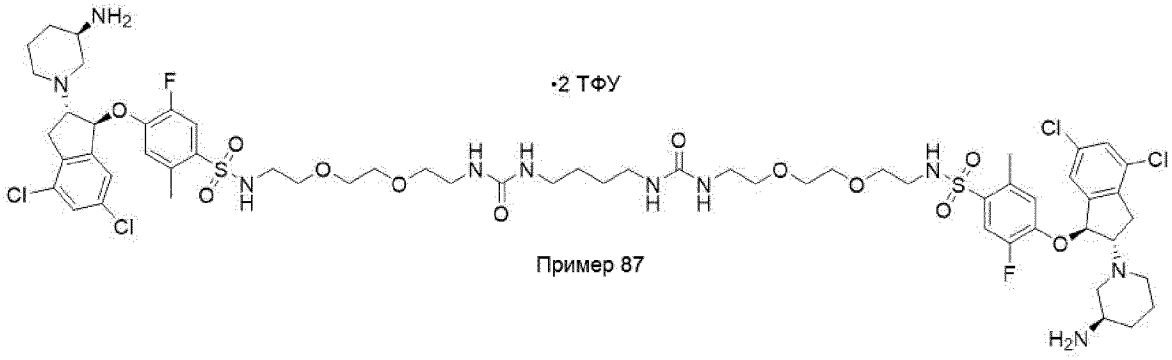
Пример **86**: ***4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,5-дифторфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетразагексакозил]-3,5-дифторбензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 86

[0416] Исходя из INT-L6H и INT-I8C, **Стадии A–C** давали Пример **86**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 38,0% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 225,1 мг (52%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1277 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,70–7,59 (м, 4H), 7,57 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,07–7,01 (м, 2H), 6,31 (д, *J*=4,1 Гц, 2H), 4,54 (ддд, *J*=8,4, 5,7, 4,1 Гц, 2H), 3,72 (дд, *J*=17,5, 8,5 Гц, 2H), 3,61–3,46 (м, 17H), 3,27 (т, *J*=5,4 Гц, 5H), 3,16–3,05 (м, 8H), 3,02 (с, 12H), 1,47 (п, *J*=3,3 Гц, 4H).

Пример **87**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

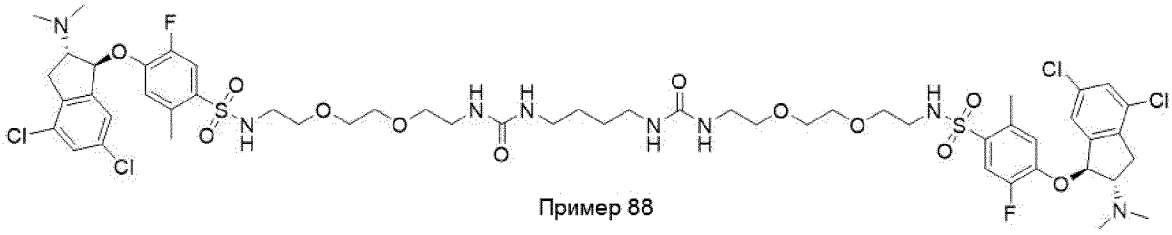


Пример 87

[0417] Исходя из INT-L6G и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **87**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 мм*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (15,0% CH_3CN до 65,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 254 мг (50%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1379 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,74 (д, *J*=11,1 Гц, 2H), 7,49–7,42 (м, 4H), 7,17–7,12 (м, 2H), 6,17 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,86 (к, *J*=7,4 Гц, 2H), 3,62–3,42 (м,

16H), 3,41-3,24 (м, 8H), 3,15-2,98 (м, 13H), 2,88 (с, 2H), 2,64 (с, 8H), 1,97 (с, 3H), 1,88 (с, 1H), 1,58 (дд, *J*=12,8, 8,9 Гц, 2H), 1,51-1,42 (м, 4H).

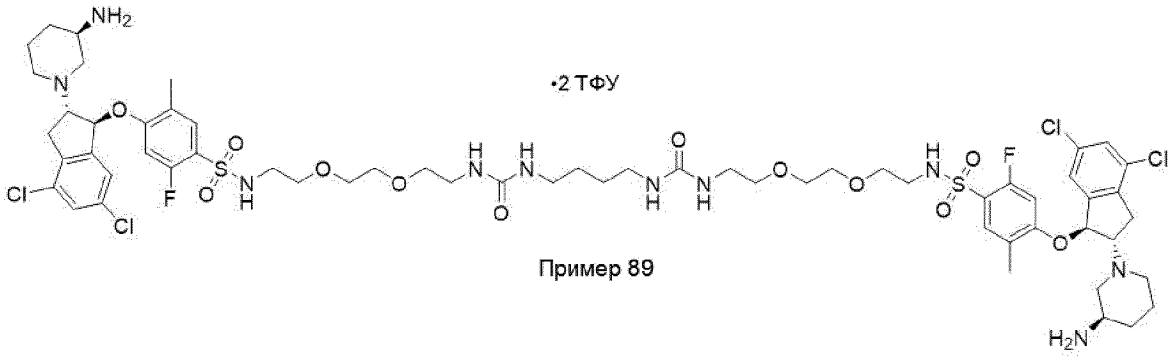
Пример **88**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 88

[0418] Исходя из INT-L6G и INT-I8C, **Стадии A-C** давали Пример **88**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (5,0% CH_3CN до 75,0% за 1 мин, до 86,0% за 6 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 80,2 мг (18%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1269 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,72 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 7,50-7,39 (м, 4H), 7,16-7,10 (м, 2H), 5,97 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,61-3,41 (м, 19H), 3,37-3,20 (м, 6H), 3,10 (т, *J*=5,4 Гц, 9H), 2,90 (дд, *J*=16,6, 7,4 Гц, 2H), 2,63 (с, 6H), 2,34 (с, 12H), 1,51-1,43 (м, 4H).

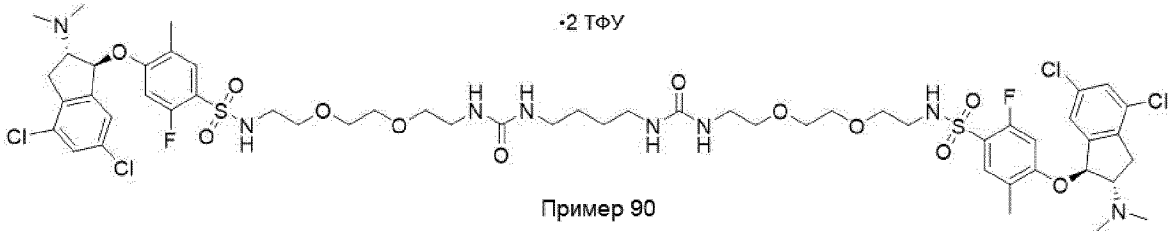
Пример **89**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 89

[0419] Исходя из INT-L6I и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **89**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (55,0% CH_3CN до 80,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 234,1 мг (74%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 690,5 $[M/2+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,66 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,45 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,38 (д, *J*=12,2 Гц, 2H), 7,19–7,14 (м, 2H), 6,04 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,63–3,46 (м, 15H), 3,31–3,22 (м, 4H), 3,19–2,92 (м, 13H), 2,75 (с, 2H), 2,63 (д, *J*=9,6 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,19 (с, 5H), 1,95 (с, 3H), 1,85 (с, 2H), 1,68 (с, 2H), 1,55 (д, *J*=10,6 Гц, 2H), 1,47 (д, *J*=3,7 Гц, 3H).

Пример **90**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

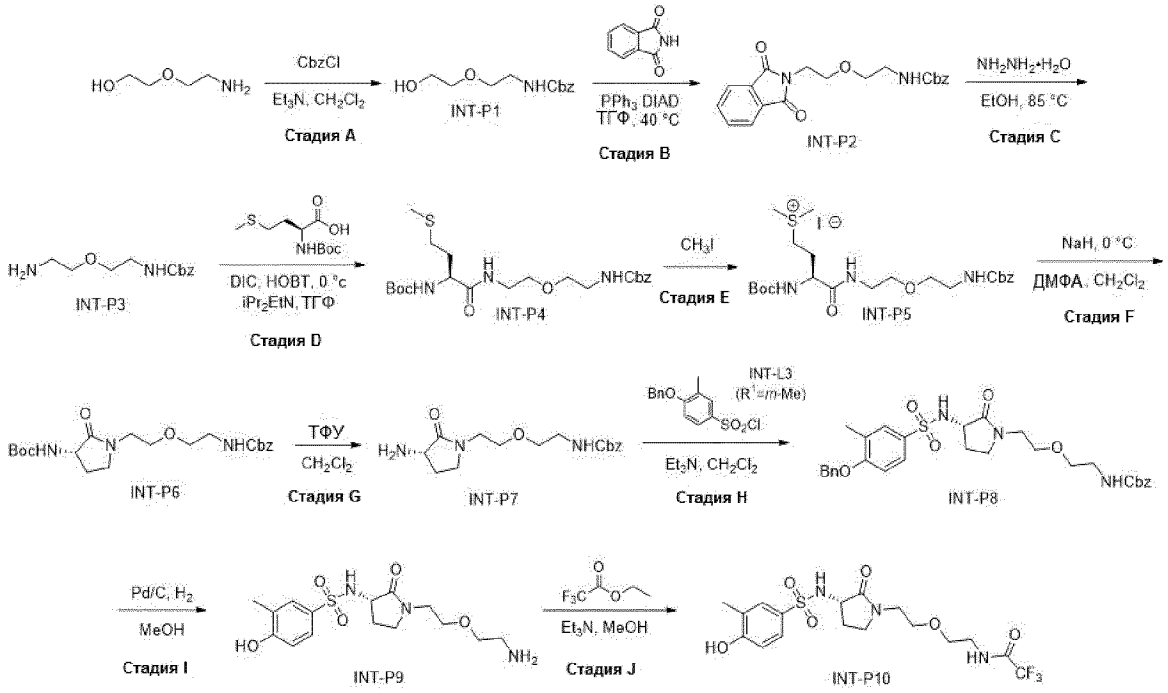


Пример 90

[0420] Исходя из INT-L6I и INT-I8C, **Стадии A–C** давали Пример **90**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 40,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 216,8 мг (58%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1291 $[M+Na]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4,

400 МГц) δ 7,75-7,67 (м, 2H), 7,55 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,41 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 6,46 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,50 (тд, *J*=8,5, 6,6 Гц, 2H), 3,74-3,63 (м, 3H), 3,61-3,46 (м, 18H), 3,31-3,20 (м, 6H), 3,20-3,01 (м, 25H), 2,26 (д, *J*=7,6 Гц, 7H), 1,46 (тд, *J*=6,4, 3,2 Гц, 4H).

Схема синтеза пирролидиноновых линкеров:



[0421] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 2-(2-аминоэтокси)этан-1-ол (16,1 г, 153 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (160 мл) и триметиламин (22,4 мл, 1,05 экв.). Затем по каплям добавляли CbzCl (28,7 г, 168,24 ммоль, 1,1 экв.) при перемешивании при 5-10°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением 100 мл воды и экстрагировали 3×100 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало 32 г (87%) бензил-*N*-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (INT-P1) в виде желтого масла.

[0422] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали спирт INT-P1 (5 г, 20,90 ммоль, 1 экв.),

фталимид (3,07 г, 20,9 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (49 мл). Затем добавляли PPh_3 (8,22 г, 31,34 ммоль, 1,5 экв.) несколькими порциями при 40 °C. Туда же по каплям добавляли DIAD (6,17 мл, 1,5 экв.) при перемешивании при 40°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную взвесь разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало 6,5 г (84%) бензил-*N*-[2-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)этокси]этил]карбамата (INT-P2) в виде желтого масла.

[0423] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 1 л, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали фталимид INT-P2 (6,5 г, 17,6 ммоль, 1 экв.), этанол (500 мл) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (8,8 г, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 85°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5:1), что давало 4 г (95%) бензил-*N*-[2-(2-аминоэтокси)этил]карбамата (INT-P3) в виде желтого масла.

[0424] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали Boc-Met-OH (3,77 г, 15,1 ммоль, 1 экв.), амин INT-P3 (3,6 г, 15,1 ммоль, 1 экв.), ТГФ (54 мл), HOBT (2,04 г, 15,1 ммоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламин (5 мл, 2 экв.). Затем по каплям при перемешивании добавляли DIC (2,5 мл, 1,05 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводилв колонку с силикагелем с помощью H_2O/CH_3CN (3: 2), что давало 5,2 г (73%) *трет*-бутил-*N*-[(1*S*)-1-[[2-(2-[[(бензилокси)карбонил]амино]этокси)этил]карбамоил]-3-(метилсульфанил)пропил]карбамата (INT-P4) в виде желтого масла.

[0425] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали INT-P4 (5,2 г, 11,07 ммоль, 1 экв.) и йодометан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 5,3 г (99%) *трет*-бутил-*N*-[(1*S*)-1-[[2-(2-

[[(бензилокси)карбонил]амино]этокси)этил]карбамоил]-3-(диметилсульфанил)пропил]карбамата (INT-P5) в виде светло-желтого масла.

[0426] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали INT-P5 (5,3 г, 11,8 ммоль, 1 экв.), ДМФА (60 мл), CH_2Cl_2 (60 мл) и наконец, порциями гидрид натрия (900 мг, 37,5 ммоль, 3,2 экв.). Полученную взвесь перемешивали в течение 2,5 ч при 0°C на бане лед/соль. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 3×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 4,6 г (93%) бензил-*N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамата (INT-P6) в виде желтого масла.

[0427] **Стадия G:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали пирролидинон INT-P6 (4,5 г, 10,68 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (50 мл) и трифторуксусную кислоту (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь гасили добавлением 100 мл воды. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 5×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 3,4 г (100%) бензил-*N*-(2-[2-[(3*S*)-3-амино-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамата (INT-P7) в виде желтого масла.

[0428] **Стадия H:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали CH_2Cl_2 (20 мл), триэтиламин (4,6 мл, 2,9 экв.) и амин INT-P7 (3,3 г, 10,3 ммоль, 0,9 экв.). К этой смеси добавляли по каплям раствор 4-(бензилокси)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида (INT-L3 с R^1=*m*-Me, 3,4 г, 11,5 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (30 мл) при перемешивании в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды и экстрагировали 3×200 мл этилацетата. Органические слои

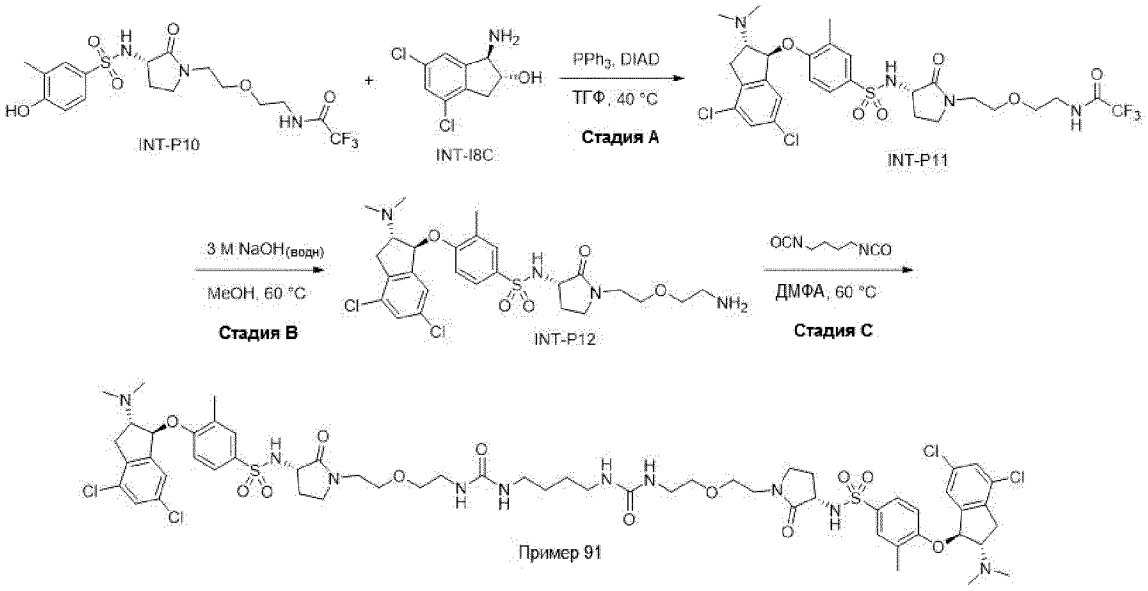
объединяли и промывали 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (3: 7), что давало 4,2 г (63%) бензил-*N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[[4-(бензилокси)-3-метилбензол]сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамата (INT-P8) в виде желтого масла.

[0429] **Стадия I:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью водорода, помещали бензиловый эфир INT-P8 (4,2 г, 7,22 ммоль, 1 экв.) и метанол (50 мл). Затем добавляли палладий на угле (2,1 г, 60% воды). Полученную взвесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,3 г (88%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]-2-оксопирролидин-3-ил]-4-гидрокси-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-P9) в виде белого твердого вещества.

[0430] **Стадия J:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-P9 (2,3 г, 6,43 ммоль, 1 экв.), метанол (30 мл), триэтиламин (0,2 мл, 0,20 экв.) и этил-2,2,2-трифторацетат (2,35 мл, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью гексана/этилацетата (3:7), что давало 2 г (69%) 2,2,2-трифтор-*N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-гидрокси-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)ацетамида (INT-P10) в виде белого твердого вещества.

Схема синтеза пирролидиноновых димерных продуктов

Пример **91**: ***1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***



[0431] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали фенол INT-P10 (300 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.), аминоинданол INT-I8C (163 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (1,5 мл). Затем добавляли PPh_3 (260 мг, 0,99 ммоль, 1,5 экв.) при 40 °C. Туда же по каплям добавляли DIAD (0,2 мл, 1,5 экв.) при перемешивании при 40°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью гексана/этилацетата (1: 2), что давало 400 мг (89%) *N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-P11) в виде желтого масла.

[0432] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали мономер промежуточного соединения INT-P11 (400 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.) и метанол (10 мл). Затем добавляли гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (5: 1), что давало 320 мг (93%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]-2-оксопирролидин-3-ил]-4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-

2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-P12) в виде желтого масла.

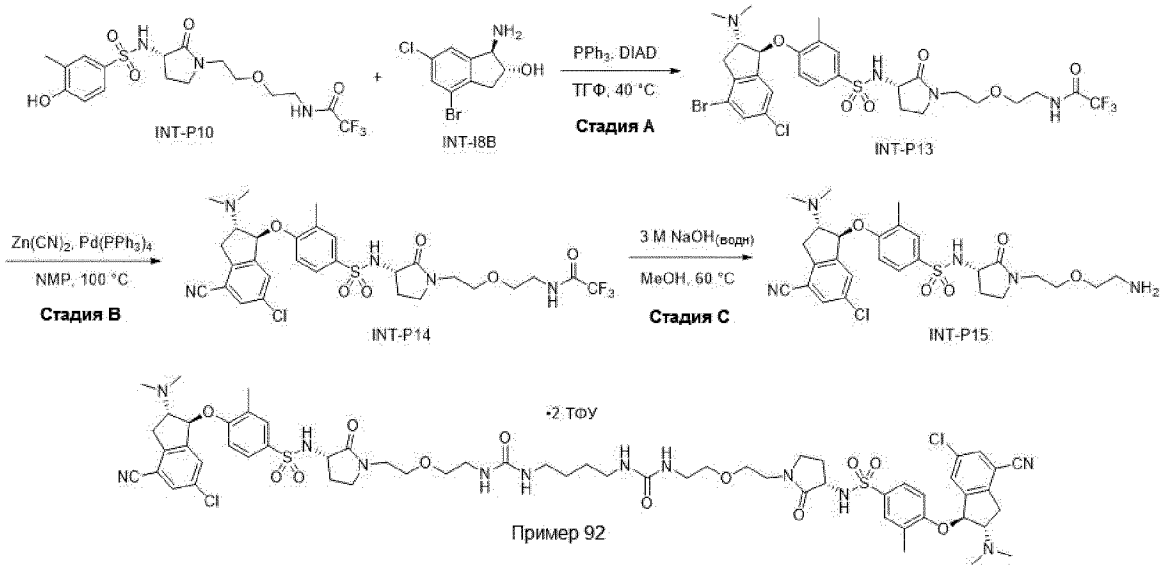
[0433] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-P12 (320 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.), ДМФА (3,6 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (34,5 мг, 0,25 ммоль, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали препаративной ВЭЖХ, как указано ниже.

Пример 91: ***1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***

[00214] Неочищенное соединение со **Стадий A-C** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (73,0% CH_3CN до 86,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 139 мг (19%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1311 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,85-7,74 (м, 4H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,11-7,06 (м, 2H), 5,96 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,05 (дд, *J*=9,8, 8,5 Гц, 2H), 3,60-3,31 (м, 18H), 3,31-3,20 (м, 6H), 3,12 (т, *J*=5,3 Гц, 4H), 2,89 (дд, *J*=16,5, 7,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 12H), 2,25 (с, 8H), 1,78 (дк, *J*=12,4, 9,3 Гц, 2H), 1,49 (п, *J*=3,2 Гц, 4H).

Схема синтеза циано-содержащих пирролидиноновых димерных продуктов:

Пример 92: ***1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***



[0434] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали фенол INT-P10 (500 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.), аминоинданол INT-I8B (320 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (2,6 мл). Затем добавляли PPh_3 (434 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.) при 40 °C. В данную взвесь по каплям добавляли DIAD (0,33 мл) при перемешивании при 40°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (2/1), что давало 570 мг (71%) *N*-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4-бром-6-хлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-P13) в виде желтого масла.

[0435] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали INT-P13 (570 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.), NMP (6 мл), $Zn(CN)_2$ (55,4 мг, 0,6 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (91 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 3×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), что давало 400 мг (76%) *N*-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-

оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-2,2,2-трифторацетамида (INT-P14) в виде желтого масла.

[0436] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали INT-P14 (400 мг, 0,60 ммоль, 1 экв.), метанол (7 мл) и гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (5/1), что давало 300 мг (87%) *N*-[(3*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]-2-оксопирролидин-3-ил]-4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол-1-сульфонамида (INT-P15) в виде желтого масла.

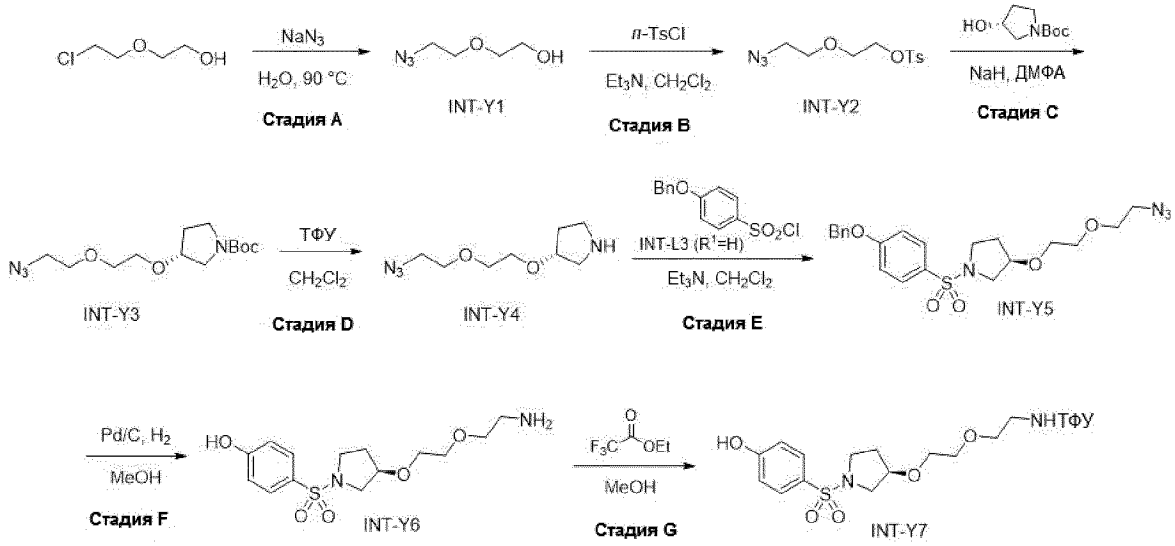
[0437] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-P15 (144 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), ДМФА (2 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (0,012 мл, 0,4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали препаративной ВЭЖХ, как указано ниже.

Пример 92: ***1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина; бис(трифторуксусная кислота)***

[0438] Неочищенное соединение со **Стадий A-D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (15,0% CH_3CN до 40,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 51,5 мг (14%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1293 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91-7,79 (м, 6H), 7,49 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,45-7,39 (м, 2H), 6,52 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 4,54 (тд, *J*=8,5, 6,6 Гц, 2H), 4,07 (дд, *J*=9,9, 8,5 Гц, 2H),

3,81 (дд, *J*=16,7, 8,5 Гц, 2H), 3,59-3,32 (м, 19H), 3,22 (т, *J*=5,4 Гц, 4H), 3,07 (с, 17H), 2,31 (с, 8H), 1,80 (дк, *J*=12,6, 9,3 Гц, 2H), 1,52-1,44 (м, 4H).

Иллюстративная схема синтеза циклических замещенных сульфонамидных линкеров:



[0439] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали 2-(2-хлорэтокси)этан-1-ол (7,8 г, 62,62 ммоль, 1 экв.) и воду (300 мл). Затем добавляли раствор азида натрия (7,7 г, 118,4 ммоль, 2 экв.) в воде (40 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80 °C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с использованием бани вода/лед и экстрагировали 3×500 мл CH_2Cl_2. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 10 г (неочищенного) 2-(2-азидоэтокси)этан-1-ола (INT-Y1) в виде бесцветного масла.

[0440] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали азидоспирт INT-Y1 (10 г неочищенного вещества со **Стадии A**, теоретически 62,6 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (300 мл), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (18 г, 94,42 ммоль, 1,3 экв.) и триэтиламин (10 мл, 1,15 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды и экстрагировали 3×300 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1: 3), что давало 15 г (69%) 1-[[2-(2-азидоэтокси)этокси]сульфонил]-4-метилбензола (INT-Y2) в виде бесцветного масла.

[0441] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали *трет*-бутил-(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (700 мг, 3,74 ммоль, 1 экв.), ДМФА (30 мл) и тозилат INT-Y2 (900 мг, 3,15 ммоль, 0,84 экв.). Затем добавляли гидрид натрия (300 мг, 12,50 ммоль, 3,34 экв.) несколькими порциями при 0 °C. Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при 40 °C. Полученную смесь разбавляли 50 мл этилацетата и гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×150 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 2×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 940 мг (84%) *трет*-бутил-(3*R*)-3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]пирролидин-1-карбоксилата (INT-Y3) в виде светло-коричневого твердого вещества.

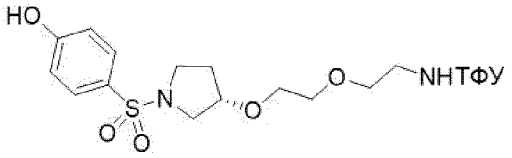
[0442] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали азид INT-Y3 (940 мг, 3,13 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (50 мл) и трифторуксусную кислоту (12 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 12 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната калия и экстрагировали 2×150 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои объединяли, промывали 2×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 630 мг (неочищенного) (3*R*)-3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]пирролидина (INT-Y4) в виде светло-коричневого масла.

[0443] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали амин INT-Y4 (702 мг, 3,5 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (50 мл), 4-(бензилокси)бензол-1-сульфонилхлорид (INT-L3 с R^1=H, 1 г, 3,5 ммоль, 1 экв.) и триэтиламин (2,8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×200 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали 2×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (3: 1), что давало 380 мг (24%) (3*R*)-3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-1-[[4-(бензилокси)бензол]сульфонил]пирролидина (INT-Y5) в виде светло-желтого масла.

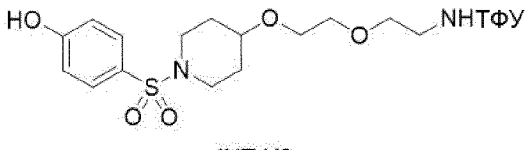
[0444] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью H_2, помещали азид INT-Y5 (700 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), метанол (40 мл) и палладий на угле (200 мг). Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 200 мл метанола, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2: метанола: триэтиламина (100: 10:1), что давало 380 мг (73%) 4-[(3*R*)-3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пирролидин-1-сульфонил]фенола (INT-Y6) в виде светло-коричневого масла.

[0445] **Стадия G:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали амин INT-Y6 (380 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.), метанол (30 мл) и этил-2,2,2-трифторацетат (817,6 мг, 6,48 ммоль, 5,6 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1: 2). В результате получали 390 мг (80%) 2,2,2-трифтор-*N*-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-гидроксибензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]ацетамида (INT-Y7) в виде светло-коричневого масла.

[0446] Другие циклические аминные промежуточные соединения получали по аналогичным методикам, исходя из соответствующих Boc-аминоспиртовых исходных веществ.



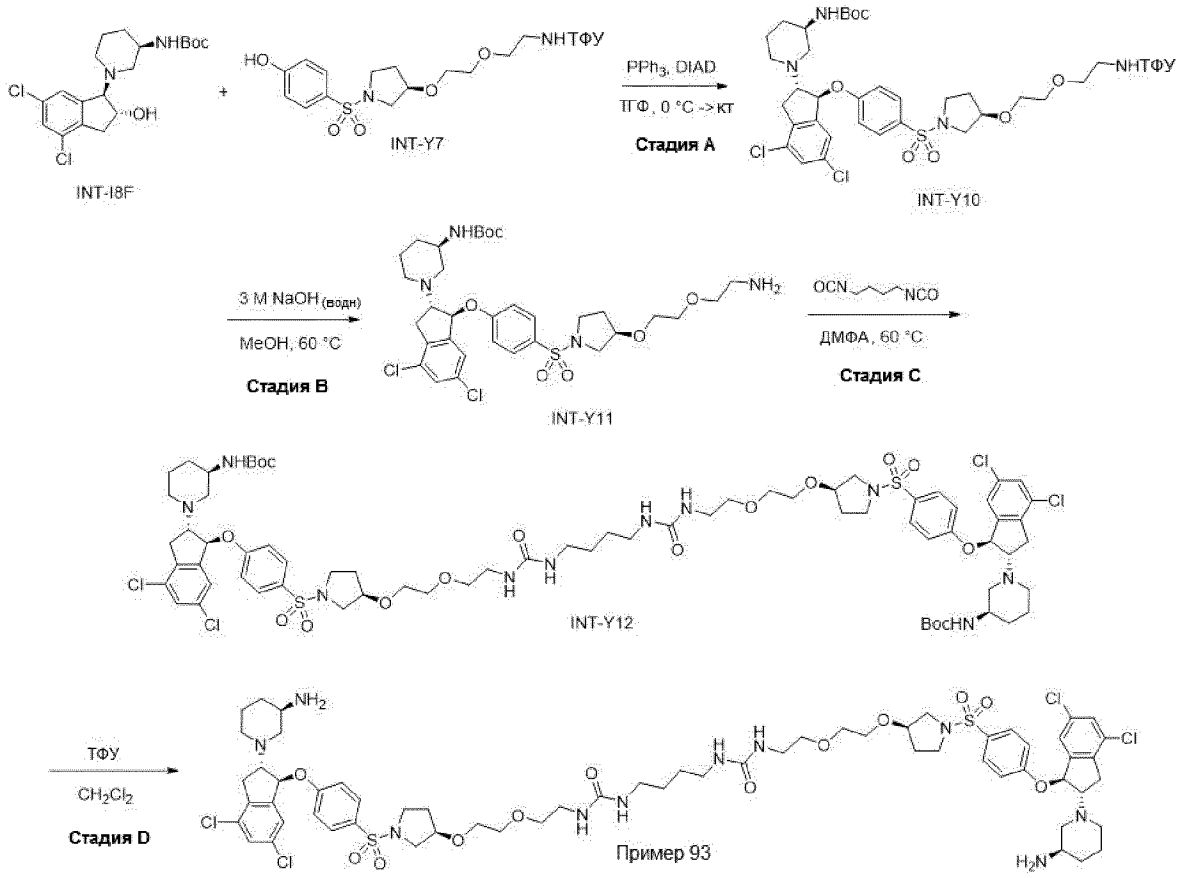
INT-Y8



INT-Y9

Иллюстративная схема синтеза циклических замещенных димерных продуктов:

Пример 93: ***3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



[0447] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали фенол INT-Y7 (390 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (20 мл) и аминоинданол INT-I8F (369 мг, 0,92 ммоль, 1 экв.). Затем добавляли PPh_3 (480 мг, 1,83 ммоль, 2 экв.) несколькими порциями при 0 °C, а затем по каплям DIAD (370 мг, 1,83 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2: метанола: триэтиламина (100: 10:1), что давало 2 г *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(3*R*)-3-[2-[2-(трифторацетамидо)этокси]этокси]пирролидин-1-сульфонил]фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-Y10) в виде темного масла.

[0448] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали INT-Y10 (2 г, 2,47 ммоль, 1 экв.) и метанол (60 мл). Затем добавляли гидроксид натрия (3 $M_{(водн)}$, 10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Полученный раствор экстрагировали 2×200 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали 1×150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с

силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (150:120), что давало 370 мг (21%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-[(3*R*)-3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пирролидин-1-сульфонил]фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-Y11) в виде светло-коричневого масла.

[0449] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали амин INT-Y11 (370 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), ДМФА (15 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (36,3 мг, 0,26 ммоль, 0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2: метанола: триэтиламина (100: 10: 1). В результате получали 210 мг (26%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-[(3*R*)-3-[2-[2-([[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]пирролидин-1-сульфонил]фенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-Y12)в виде желтовато-белого твердого вещества.

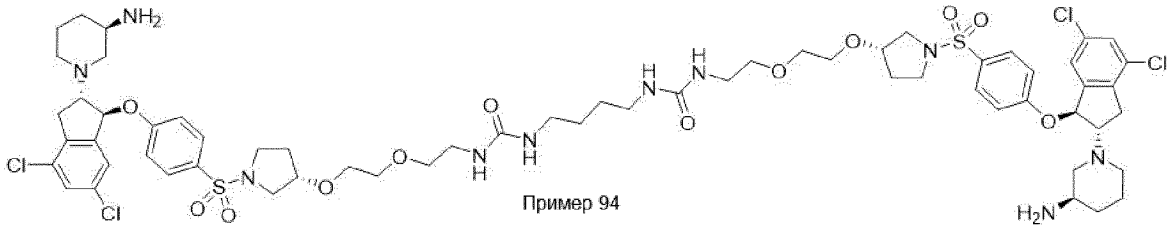
[0450] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали димер INT-Y12 (210 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 12 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната калия и экстрагировали 2×200 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали 1×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и концентрировали под вакуумом, что давало неочищенное соединение Примера **93.**

Пример 93: ***3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

[0451] Неочищенный продукт со **Стадий A–D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода

(0,05% ТФУ) и CH_3CN (28,0% CH_3CN до 39,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 81,4 мг (38%) целевого соединения в виде желтовато-белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1367,33 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,86 (д, *J* =8,8 Гц, 4H), 7,45 (с, 2H), 7,34 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,15 (с, 2H), 6,14 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,88-3,84 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 16H), 3,40-3,37 (м, 6H), 3,29-3,22 (м, 7H), 3,09-3,03 (м, 8H), 2,86 (с, 2H), 2,75-2,67 (м, 4H), 1,99-1,87 (м, 8H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,64-1,62 (м, 2H),1,60 (с, 4H), 1,29 (с, 1H).

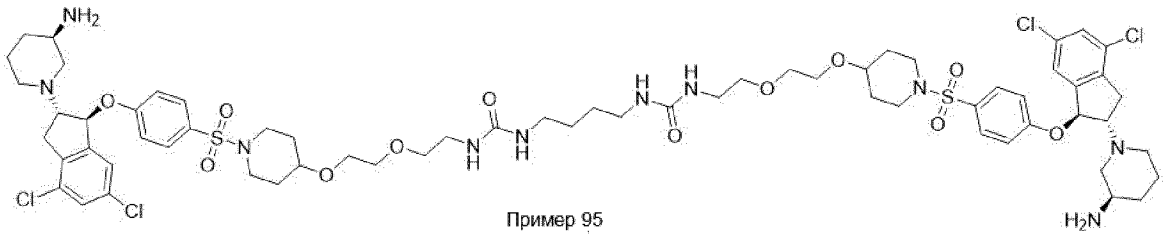
Пример **94**: ***3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***



Пример 94

[0452] Исходя из INT-I8F и INT-Y8, неочищенный продукт со **Стадий A-D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 36,0% за 9 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 22 мг (13%) целевого соединения в виде коричневого твердого вещества. МС (*m/z*): 1368 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,87 (д, *J*=8,8 Гц, 5H), 7,46 (с, 2H), 7,35 (д, *J*=8,8 Гц, 5H), 7,20 (с, 2H), 6,03 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,51-3,49 (м, 11H), 3,49-3,35 (м, 8H), 3,19-2,91 (м, 10H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 7H), 1,95-1,80 (м, 8H), 1,70-1,48 (м, 5H) 1,40 (с, 4H), 1,32 (с, 2H).

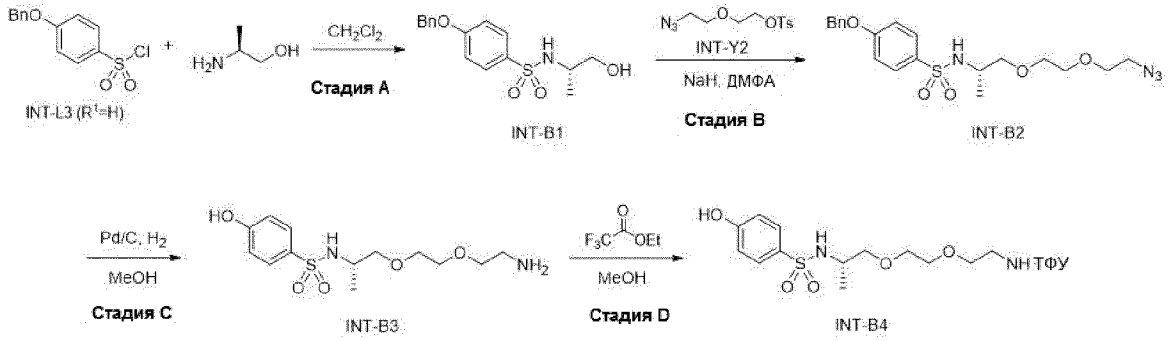
Пример **95**: ***3-[2-[2-([1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этил]-1-[4-[([2-[2-([1-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этил]карбамоил)амино]бутил]мочевина***



Пример 95

[0453] Исходя из INT-I8F и INT-Y9, неочищенный продукт со **Стадий A–D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (29,0% CH_3CN до 36,0% за 13 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 112,8 мг (28%) целевого соединения в виде желтовато-белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1395,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,80 (д, *J*=6,8 Гц, 4H), 7,44 (с, 2H), 7,34 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,17 (с, 2H), 6,04 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,75–3,72 (м, 2H), 3,69 (с, 8H), 3,55–3,35 (м, 6H), 3,31–3,21 (м, 11H), 3,13–3,01 (м, 6H), 2,99–2,72 (м, 7H), 2,71 (с, 2H), 2,65–2,60 (м, 6H), 1,93–1,84 (м, 8H), 1,70–1,46 (м, 8H), 1,29 (с, 4H).

Иллюстративная схема синтеза α-алкил-замещенных сульфонамидных линкеров:



[0454] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали (2*S*)-2-аминопропан-1-ол (2,1 г, 28 ммоль, 4 экв.) и CH_2Cl_2 (50 мл). Затем по каплям добавляли раствор 4-(бензилокси)бензол-1-сульфонилхлорида (INT-L3 с R^1=H, 2 г, 7,07 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата (100%), что давало 2,33 г (*S*)-4-(бензилокси)-*N*-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамида (INT-B1) в виде белого твердого вещества.

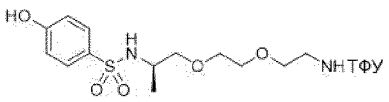
[0455] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали INT-B1 (960 мг, 3 ммоль, 1 экв.), азидотозилат INT-Y2

(870 мг, 3 ммоль, 1 экв.), ДМФА (40 мл) и, наконец, порциями гидрид натрия (360 мг, 15,00 ммоль, 5 экв.). Полученную взвесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды и экстрагировали 3×150 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), что давало 300 мг (23%) *N*-[(2*S*)-1-[2-(2-азидоэтокси)этокси]пропан-2-ил]-4-(бензилокси)бензол-1-сульфонамида (INT-B2) в виде желтого масла.

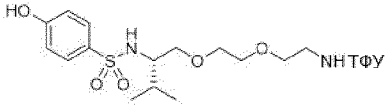
[0456] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали азид INT-B2 (200 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), метанол (20 мл) и палладий на угле (100 мг). В колбу вводили газообразный водород. Полученную взвесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата (100%), что давало 100 мг (68%) *N*-[(2*S*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропан-2-ил]-4-гидроксибензол-1-сульфонамида (INT-B3) в виде бесцветного масла.

[0457] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали амин INT-B3 (400 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.), метанол (35 мл) и этил-2,2,2-трифторацетат (892 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1: 2), что давало 430 мг (83%) (*S*)-2,2,2-трифтор-*N*-(2-[2-(2-[(4-гидроксифенил)сульфонамид]пропокси)этокси]этил)ацетамида (INT-B4) в виде светло-желтого масла.

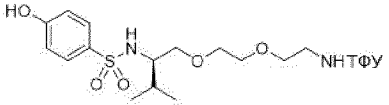
[0458] Другие α-алкил-замещенные сульфонамидные промежуточные соединения получали по аналогичной методике, исходя из соответствующих аминоспиртовых исходных веществ.



INT-B5

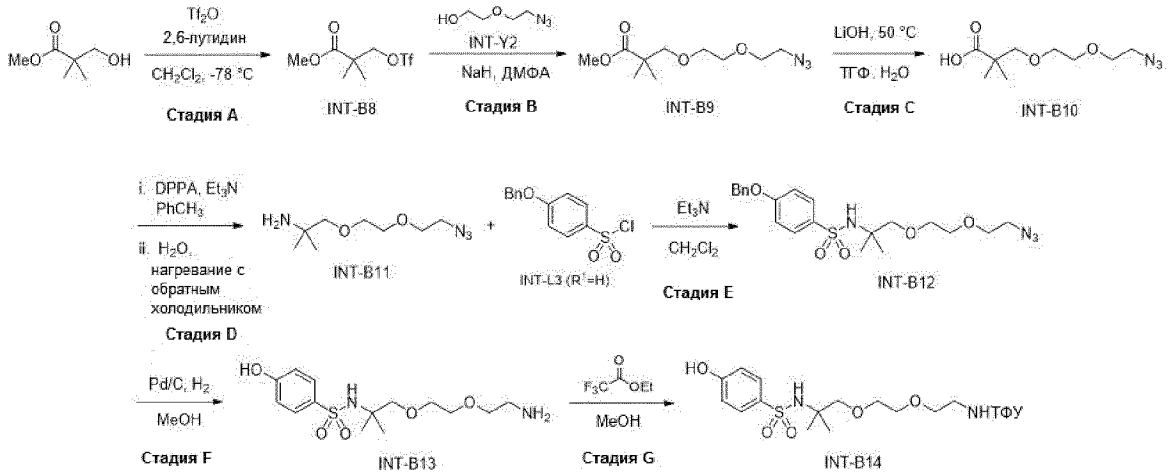


INT-B6



INT-B7

[0459] Вариант с двумя геминальными метильными группами этих α-алкил-замещенных сульфонамидных линкеров получали по следующей методике.



[0460] **Стадия A:** В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноат (1,32 г, 10 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (40 мл) и 2,6-лутидин (1,6 г, 15 ммоль, 1,5 экв.). Затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (Tf_2O, 3,39 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) при -78 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при -78 °C, а затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Полученный раствор разбавляли 100 мл этилацетата и затем промывали 1×50 мл воды, 2×40 мл 2 М хлороводорода и 2×40 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,64 г (100% неочищенного) метил-2,2-диметил-3-[(трифторметан)сульфонилокси]пропаноата INT-B8 в виде коричневого масла.

[0461] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трифлат INT-B8 (2,64 г, 10 ммоль, 2 экв.), 2-(2-азидоэтокси)этан-1-ол (INT-Y2, 650 мг, 5 ммоль, 1 экв.) и ДМФА (40 мл). Затем порциями добавляли гидрид натрия (60% в масле, 400 мг, 10 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Полученную взвесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления 100 мл воды и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,23 г (100% неочищенного) метил-3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-2,2-диметилпропаноата (INT-B9) в виде коричневого масла.

[0462] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали сложный эфир INT-B9 (3,68 г, 15 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (30 мл) и воду (20 мл). Затем добавляли порциями при комнатной температуре $LiOH-H_2O$ (1,26 г, 30 ммоль, 2 экв.)Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Летучие соединения удаляли под вакуумом и полученную смесь промывали 2×30 мл петролейного эфира. Значение pH раствора доводили до 1-2 с помощью 3 М водного раствора хлороводорода и экстрагировали 3×40 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали 1×50 мл воды и 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,4 г (69% неочищенного) 3-[2-(2-азидоэтокси)этокси]-2,2-диметилпропановой кислоты (INT-B10) в виде светло-желтого масла.

[0463] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали карбоновую кислоту INT-B10 (2,4 г, 10,4 ммоль, 1 экв.), толуол (30 мл) и триэтиламин (2,1 г, 20,8 ммоль, 2 экв.). Затем по каплям добавляли DPPA (4,1 г, 14,9 ммоль, 1,5 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (10 мл) и полученной взвеси давали реагировать при перемешивании в течение еще 14 ч при нагревании с обратным холодильником. Полученный раствор разбавляли 40 мл воды и хлороводородом (3 $M_{(водн)}$, 20 мл). Полученную смесь промывали 1×50 мл петролейного эфира. Значение pH водного слоя доводили до 13-14 с помощью гидроксида натрия и экстрагировали 3×50 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали 1×50 мл воды и 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,5 г (71% неочищенного) 1-(2-амино-2-метилпропокси)-2-(2-азидоэтокси)этана (INT-B11) в виде светло-желтого масла.

[0464] **Стадия E:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали амин INT-B11 (1,5 г, 7,42 ммоль, 1,5 экв.), CH_2Cl_2 (40 мл) и триэтиламин (1,5 г, 14,8 ммоль, 2 экв.). Затем порциями при комнатной температуре добавляли 4-(бензилокси)бензол-1-сульфонилхлорид (INT-L3 с R^1=H, 1,41 г, 5 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной

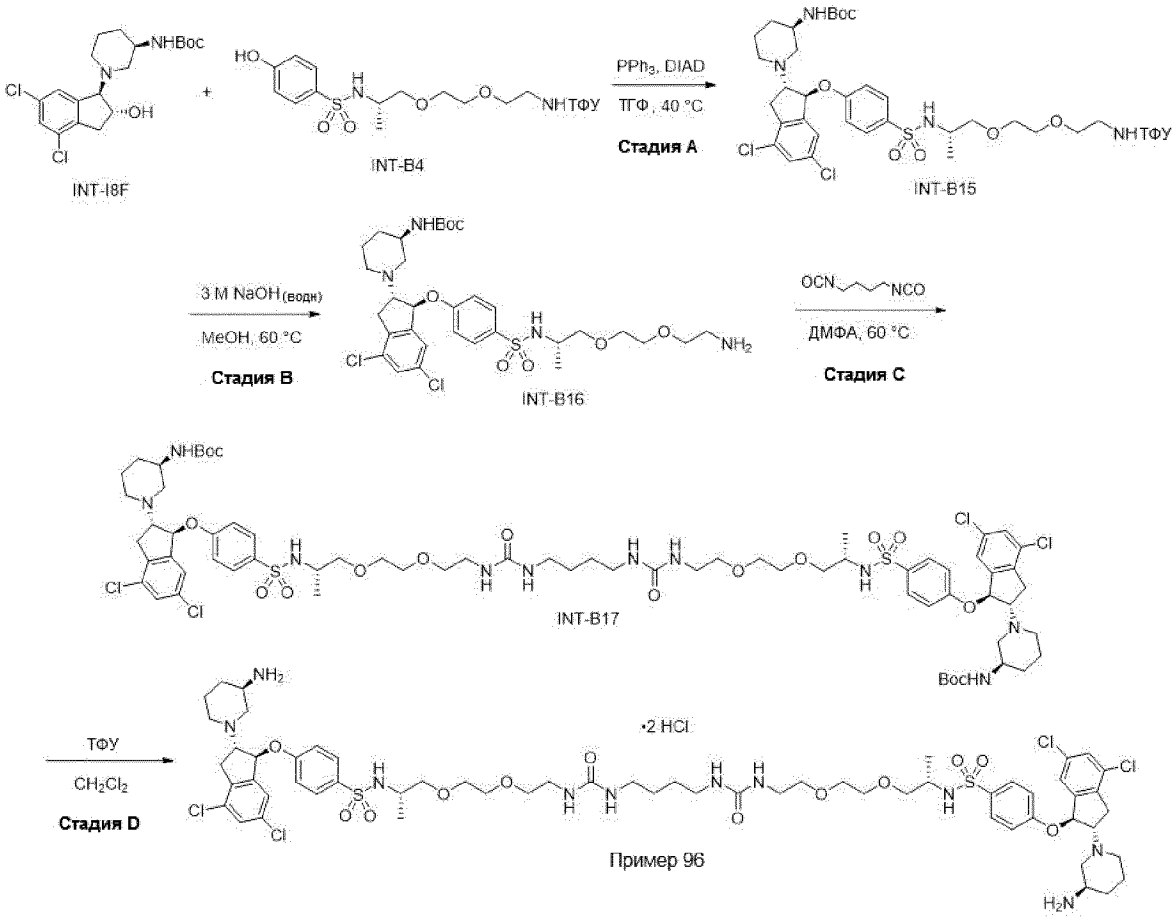
температуре. Полученный раствор разбавляли 200 мл этилацетата и промывали 2×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (8: 1–2: 1), что давало 1,8 г (80%) *N*–[1–[2–(2–азидоэтокси)этокси]–2–метилпропан–2–ил]–4–(бензилокси)бензол–1–сульфонамида (INT–B12) в виде светло–желтого масла.

[0465] **Стадия F:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали азид INT–B12 (1,8 г, 4,0 ммоль, 1 экв.), метанол (40 мл) и палладий на угле (180 мг, 0,10 экв.). В вышеуказанную смесь вводили водород (1 атм) и полученную взвесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало 1,33 г (100%) *N*–[1–[2–(2–аминоэтокси)этокси]–2–метилпропан–2–ил]–4–гидроксибензол–1–сульфонамид (INT–B13) в виде бесцветного масла.

[0466] **Стадия G:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали амин INT–B13 (1,33 г, 4,0 ммоль, 1 экв.) и CH_2Cl_2 (40 мл), а затем по каплям добавляли этил–2,2,2–трифторацетат (2,84 г, 20 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. К указанной смеси добавляли триэтиламин (40 мг, 0,40 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (4: 1–2: 1), что давало 1,57 г (92%) 2,2,2–трифтор–*N*–[2–(2–[2–[(4–гидроксибензол)сульфонамидо]–2–метилпропокси]этокси)этил]ацетамида (INT–B14) в виде светло–желтого масла.

Иллюстративная схема синтеза α–алкил–замещенных димерных продуктов:

Пример 96: ***1–(2–[2–[(2S)–2–[(4–[[(1S,2S)–2–[(3R)–3–аминопиперидин–1–ил]–4,6–дихлор–2,3–дигидро–1H–инден–1–ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)–3–(4–[[(2–[2–[(2S)–2–[(4–[[(1S,2S)–2–[(3R)–3–аминопиперидин–1–ил]–4,6–дихлор–2,3–дигидро–1H–инден–1–ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорид***



[0467] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали фенол INT-B4 (430 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (25 мл), аминоинданол INT-I8F (416 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (408 мг, 1,56 ммоль, 1,5 экв.). Затем по каплям добавляли раствор DIAD (314 мг, 1,55 ммоль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 40 мин при 40 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата (100%), что давало 1 г *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-(4-[[(2*S*)-1-[2-[2-(трифторацетамидо)этокси]этокси]пропан-2-ил]сульфамоил]фенокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-B15) в виде коричневого масла.

[0468] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали INT-B15 (1 г, 1,25 ммоль, 1 экв.) и метанол (50 мл), а затем добавляли гидроксид натрия (3 $М_{(водн)}$, 8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при 60 °C. Полученную взвесь экстрагировали 3×150 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 230 мг (26%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-[[(2*S*)-1-[2-(2-

аминоэтокси)этокси]пропан-2-ил]сульфамоил]фенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-B16) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0469] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали аминный мономер INT-B16 (230 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), ДМФА (20 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (23 мг, 0,16 ммоль, 0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 150 мг (30%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-[[(2*S*)-1-[2-(2-[[(4-[[(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)карбамоил]амино]этокси)этокси]пропан-2-ил]сульфамоил]фенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-B17) в виде светло-коричневого твердого вещества.

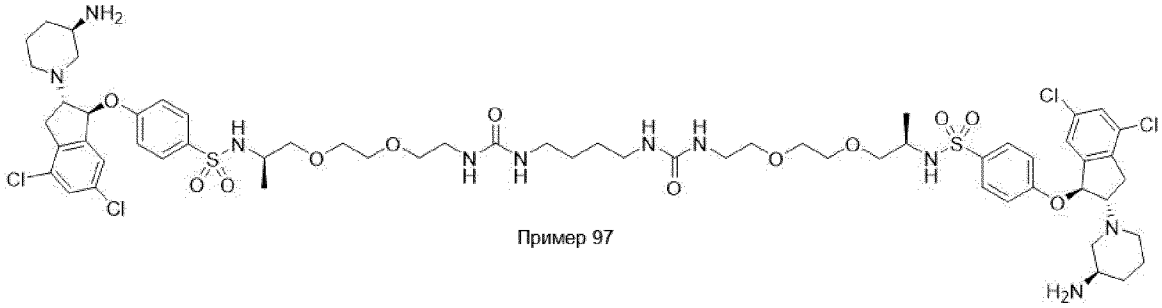
[0470] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали Boc-димер B17 (150 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 12 с помощью насыщенного водного раствора карбоната калия и экстрагировали 100 мл CH_2Cl_2. Органический слой промывали 2×100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить неочищенное соединение Примера **96.**

Пример 96: ***1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорид***

[0471] Неочищенный продукт со **Стадий A–D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 55,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 20,8 мг

(16%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1343,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,96 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,52 (с, 2H), 7,40 (д, *J*=8,8 Гц,4H), 7,04 (с, 2H), 6,78 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 4,60-4,42 (м, 2H), 3,90-3,66 (м, 8H), 3,55-3,49 (м, 18H), 3,32-3,10 (м, 10H), 3,09 (с, 4H), 2,28-2,00 (м, 6H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,46 (с, 4H), 1,30-1,28 (м, 1H), 1,07 (д, *J*=6,4 Гц, 6H).

Пример 97: ***3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***

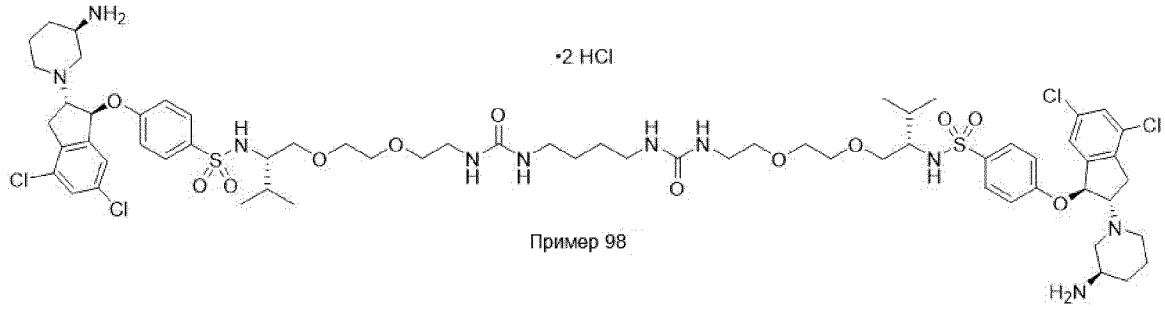


Пример 97

[0472] Исходя из INT-I8F и INT-B5, неочищенный продукт со **Стадий A-D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (17,0% CH_3CN до 60,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 150,7 мг (43%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1343,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,96-7,86 (м, 4H), 7,45 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 7,30 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,12 (с, 2H), 6,20 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,92-3,78 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 12H), 3,50-3,30 (м, 8H), 3,29-3,26 (м, 6H), 3,13-3,04 (м, 8H), 3,04-2,82 (м, 2H), 2,78-2,73 (м, 4H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 2H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,44 (с, 4H), 1,06 (д, *J*=6,4 Гц, 6H).

Пример 98: ***3-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-***

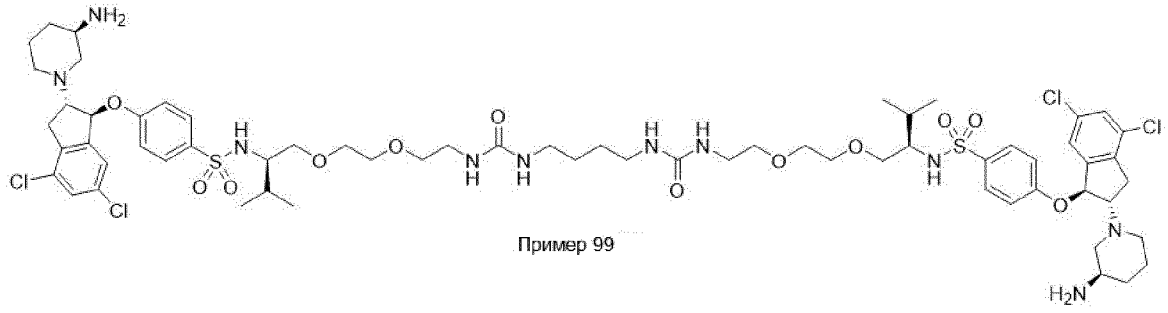
3-метилбутокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины дигидрохлорид



Пример 98

[0473] Исходя из INT-I8F и INT-B6, неочищенный продукт со **Стадий A-D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (40,0% CH_3CN до 60,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 82,8 мг (18%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1400 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,98 (д, *J*=8,4 Гц, 4H), 7,55 (с, 2H), 7,42 (д, *J*=8,4 Гц, 4H), 7,05 (с, 2H), 6,86 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 4,57 (к, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,84-3,71 (м, 8H), 3,59-3,27 (м, 24H), 3,22 (к, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,33-2,19 (м, 6H), 1,97-1,69 (м, 4H), 1,50 (с, 4H), 0,90 (т, *J*=6,4 Гц, 12H).

Пример **99**: ***3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевина***

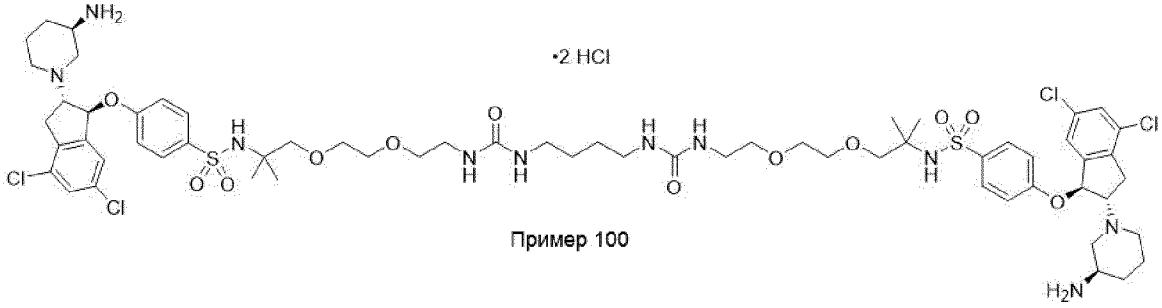


Пример 99

[0474] Исходя из INT-I8F и INT-B7, неочищенный продукт со **Стадий A-D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 47,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 48,6 мг (56%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС

(*m/z*): 1400 [M+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,95-7,87 (д, *J*=9,2 Гц, 4H), 7,46 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 7,30 (д, *J*=6,4 Гц, 4H), 7,14 (с, 2H), 6,15 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,80 (к, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,56-3,34 (м, 18H), 3,34-3,26 (м, 4H), 3,22 -3,18 (м, 2H), 3,13-2,99 (м, 8H), 2,83 (с, 2H), 2,78-2,66 (м, 4H), 2,03-1,82 (м, 6H), 1,79-1,57 (м, 4H), 1,46 (с, 4H), 0,89 (т, *J*=6,4 Гц, 12H).

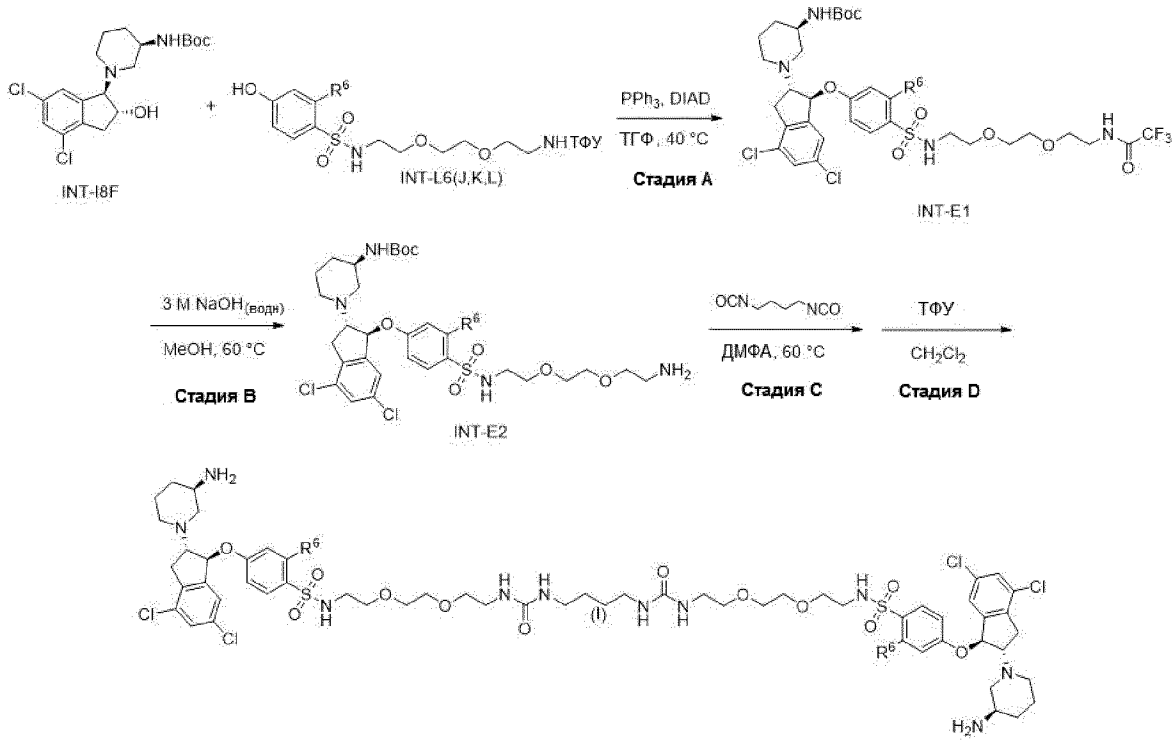
Пример 100: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-2-метилпропокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-2-метилпропокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид***



Пример 100

[0475] Исходя из INT-I8F и INT-B14, неочищенный продукт со **Стадий A-D** очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% HCl) и CH_3CN (30% CH_3CN до 60% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 217,6 мг (45%) целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (*m/z*): 1371,25 [M+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400 МГц) δ 7,99 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,54 (с, 2H), 7,42 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,05 (с, 2H), 6,85 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,55 (к, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,92-3,73 (м, 8H), 3,64-3,56 (м, 12H), 3,47 (к, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,42-3,29 (м, 14H), 3,10 (с, 4H), 2,26-2,12 (м, 6H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,48 (с, 4H), 1,23 (с, 12H).

Общая схема синтеза *орто*-замещенных сульфонамидных димерных продуктов:



[0476] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-I8F (1 экв.) и тетрагидрофуран (0,2 М), с последующим добавлением фенольного линкера INT-L6 (1,1 экв.) и нагреванием до 40 °С. К этой взвеси добавляли PPh_3 (2 экв.) и DIAD (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1–3 ч при 40 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира/этилацетата (1:1), что давало мономер индана INT-E1.

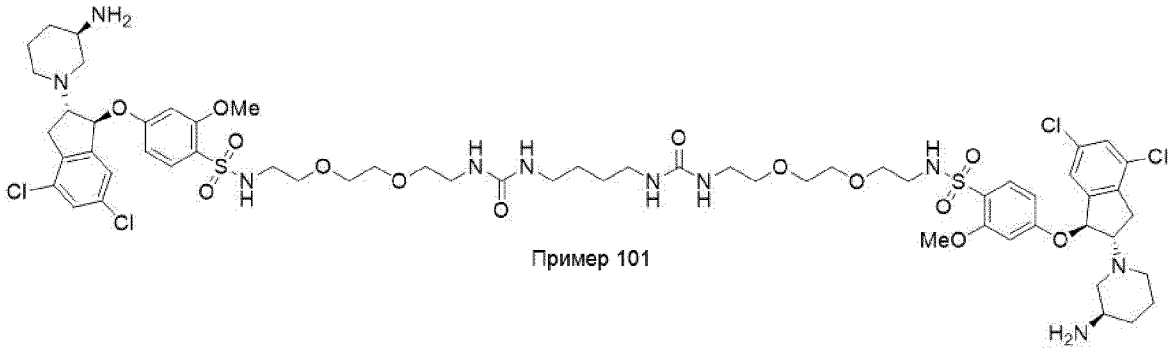
[0477] **Стадия B:** В круглодонную колбу помещали мономер индана INT-E1 (1 экв.), метанол (0,1 М) и гидроксид натрия (3 $М_{(водн)}$, 3–5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1–2 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало инданаминный мономер INT-D2.

[0478] **Стадия C:** В круглодонную колбу помещали INT-E2 (1 экв.), *N*,*N*-диметилформамид (ДМФА, 0,1 М) и 1,4-диизоцианатобутан (0,4–0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием хлороформа/метанола (10:1), что давало желаемый димер структуры (**I**). Конечные продукты очищали препаративной

ВЭЖХ. Конечные продукты обычно выделяли в виде свободных оснований аминов, солей ТФУ или гидрохлоридных солей.

[0479] **Стадия D:** В круглодонную колбу помещали Boc-защищенный димер (**I**) (1 экв.) и 5: 1 CH_2Cl_2: ТФУ (~0,05 М). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Конечные продукты обычно выделяли в виде свободных оснований аминов, солей ТФУ или гидрохлоридных солей.

Пример **101**: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-метоксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-метоксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

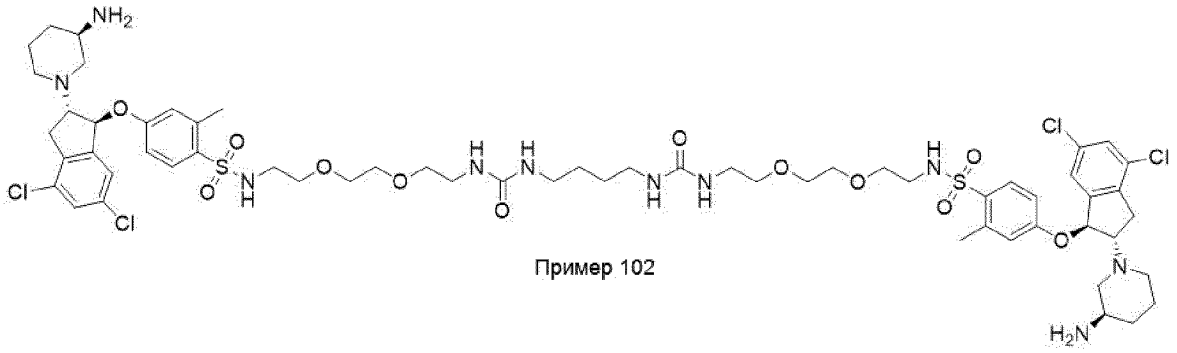


Пример 101

[0480] Исходя из INT-L6J и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **101**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (15,0% CH_3CN до 50,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 0,146 г (100%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1375,80 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-d_4, 400 МГц): δ 7,83 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,44 (с, *2*H), 7,18 (с, 2H), 6,93-6,86 (м, 4H), 6,05 (с, 2H), 3,96 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 3,60-3,53 (м, 9H), 3,51-3,48 (м, 9H), 3,40-3,31 (м,8H), 3,12-3,09 (м, 6H), 3,03 (т, *J*=5,4 Гц, 6H), 2,71 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,62-2,58 (м,4H), 1,96-1,91 (м,2H), 1,84 (с,2H), 1,80-1,68 (м,2H), 1,65-1,50 (м,2H), 1,46 (с, 4H).

Пример **102**: ***3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-***

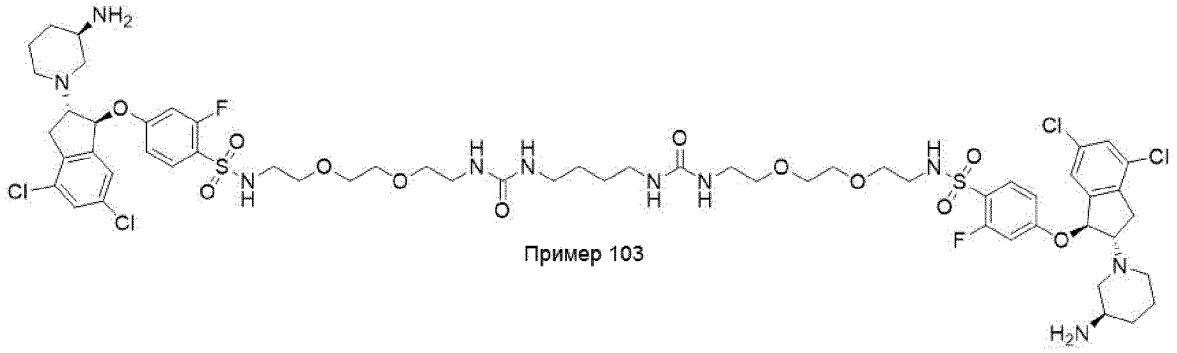
[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина



Пример 102

[0481] Исходя из INT-L6K и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **102**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 37,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 30,4 мг (20%) целевого соединения в виде твердого вещества. МС (*m/z*): 1343,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,95 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,19–7,11 (м, 6H), 6,12 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,78 (к, *J*=7,4 Гц, 2H), 3,63–3,45 (м, 17H), 3,41–3,35 (м, 2H), 3,35–3,25 (м, 8H), 3,13–3,05 (м, 8H), 3,05–2,98 (м, 4H), 2,85 (с, 2H), 2,70–2,60 (м, 9H), 2,00–1,85 (м, 4H), 1,73 (д, *J*=9,0 Гц, 2H), 1,59 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 4H), 1,33 (т, *J*=8,8 Гц, 2H).

Пример **103**: ***1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]-2-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевина***

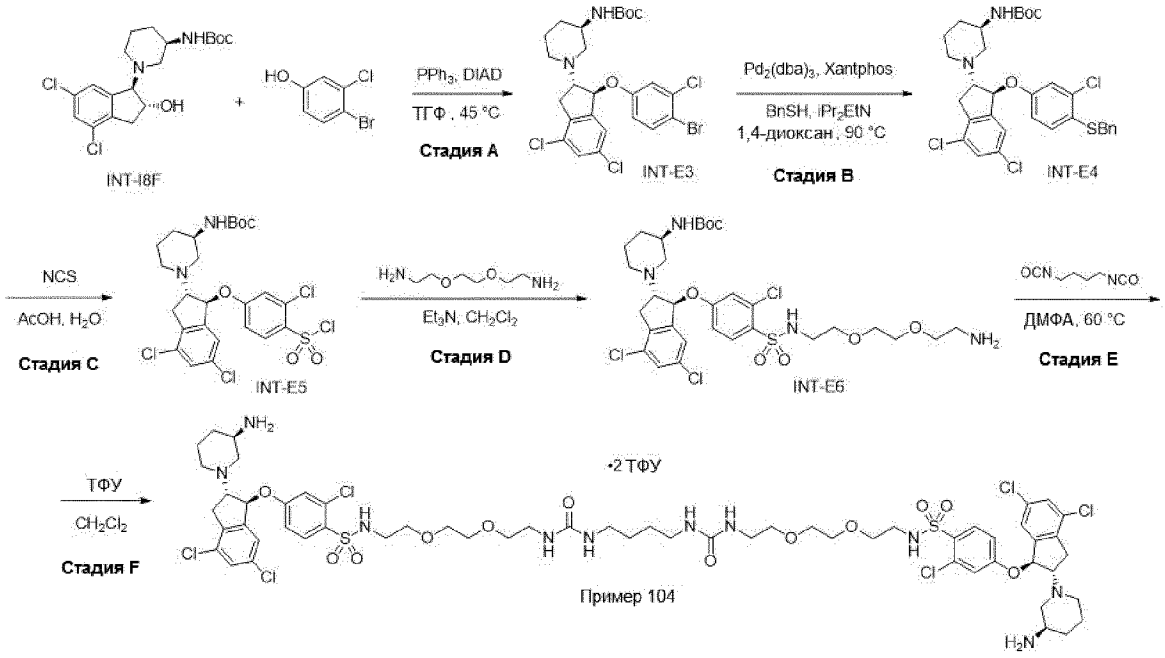


Пример 103

[0482] Исходя из INT-L6L и INT-I8F, **Стадии A–D** давали Пример **103**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и CH_3CN (23,0% CH_3CN до 41,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 53,2 мг (69%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1351,75 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,88 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,47 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,23-7,10 (м, 6H), 6,11 (д, *J*=16,4 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,63-3,49 (м, 16H), 3,42-3,36 (м, 4H), 3,36-3,29 (м, 6H), 3,29-3,20 (м, 4H), 3,20-3,10 (м, 4H), 3,10-2,96 (м, 4H), 2,96-2,56 (м, 6H), 1,94 (д, *J*=32,2 Гц, 4H), 1,66 (д, *J*=46,6 Гц, 4H), 1,49 (с, 4H).

Схема синтеза Примера 104

Пример 104: 4-([(1S,2S)-2-[(R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-2-[(R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-2-хлорфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-2-хлорбензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)



[0483] **Стадия A:** В круглодонную колбу помещали аминоинданол INT-I8F (0,602 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (3,5 мл) с последующим добавлением 4-бром-3-хлорфенола (0,374 г, 1,8 ммоль, 1,2 экв.) и нагреванием до 45 °C. К этой взвеси добавляли PPh_3 (0,590 г, 2,25 ммоль, 1,5 экв.), а затем по каплям DIAD (0,443 мл, 2,25 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 40 °C. Полученную смесь

концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием смеси изомеров гексана/этилацетата (0-50%), что давало 0,886 г (99%) *трет*-бутил-[(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-бром-3-хлорфенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-E3) в виде бледно-розовой пены.

[0484] **Стадия B:** В круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азотом, помещали арилбромид INT-E3 (0,870 г, 1,47 ммоль, 1 экв.), 1,4-диоксан (7,4 мл), *N*,*N*-диизопропилэтиламин (0,381 г, 2,95 ммоль, 2 экв.), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (33,7 мг, 0,037 ммоль, 0,025 экв.) и Xantphos (38,9 мг, 0,067 ммоль, 0,05 экв.). Раствор дегазировали путем продувания азотом в течение 5 мин до добавления бензилмеркаптана одной порцией (0,219 г, 1,76 ммоль, 1,2 экв.)Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90 °C. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием смеси изомеров гексана/этилацетата (0-20%), что давало 0,607 г (65%) *трет*-бутил-[(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-(бензилтио)-3-хлорфенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-E4) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

[0485] **Стадия C:** В круглодонную колбу помещали тиоэфир INT-E4 (0,607 г, 0,95 ммоль, 1 экв.), уксусную кислоту (3 мл) и воду (1 мл). Затем несколькими порциями добавляли *N*-хлорсукцинимид (0,384, 2,87 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь разбавляли 50 мл этилацетата и обрабатывали 4,6 г гидрокарбоната натрия. Добавляли воду (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 1×50 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и 1×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Это давало 740 мг неочищенного *трет*-бутил-[(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[3-хлор-4-(хлорсульфонил)фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карбамата (INT-E5) в виде пастообразного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

[0486] **Стадия D:** В круглодонную колбу помещали неочищенный сульфонилхлорид INT-E5 (теоретически 0,95 ммоль) со **Стадии C** и CH_2Cl_2 (1 мл). К этой смеси по каплям добавляли 2,2'-(этан-1,2-

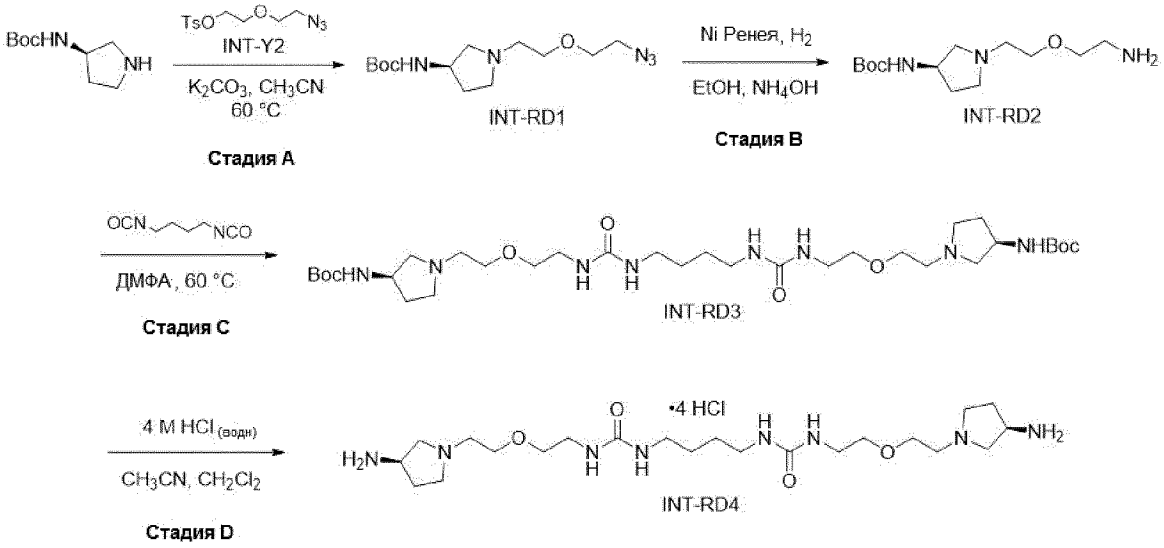
диилбис(окси))бис(этан-1-амин) (1,04 г, 7 ммоль, 7 экв.) в течение 2 мин. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную взвесь разбавляли 15 мл CH_2Cl_2 и 10 мл этилацетата. Органический слой промывали 3×30 мл воды и 2×30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (0-15%), что давало 0,335 г (49% за 2 стадии) *трет*-бутил-[(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-[*N*-(2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил)сульфамоил]-3-хлорфенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперидин-3-ил]карабамата (INT-E6) в виде белой пены.

[0487] **Стадия E:** В круглодонную колбу помещали амин INT-E6 (0,181 г, 0,25 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (15,8 мг, 0,113 ммоль, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и использовали непосредственно на **Стадии F.**

[0488] **Стадия F:** Неочищенное вещество со **СтадииE** (теоретически 0,113 ммоль) разбавляли 3: 1 CH_2Cl_2: ТФУ (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

[0489] **Стадии A–F** давали Пример **104**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (0,1% ТФУ, 20% CH_3CN до 70,0% за 40 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 0,174 г (100%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1383 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-d_4, 400 МГц): δ 8,06 (д, *J*=8,9 Гц, 2H), 7,48-7,40 (м, 4H), 7,27 (дд, *J*=8,9, 1,8 Гц, 2H), 7,16 (с, 2H), 6,20 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,89 (дд, *J*=13,4, 7,3 Гц, 2H), 3,74-3,43 (м, 19H), 3,43-3,28 (м, 15 H), 3,20-3,10 (м, 16 H), 2,95 (с, 2H), 2,84-2,58 (м, 4H), 2,00 (с, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,77 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 1,74-1,30(м, 7H).

Иллюстративная схема синтеза линкерных аминных димеров:



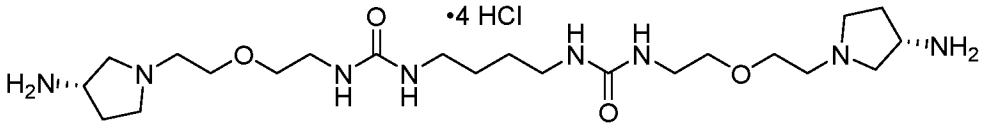
[0490] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]карбамат (10 г, 53,7 ммоль, 1 экв.), 1-[[2-(2-азидоэтокси)этокси]сульфонил]-4-метилбензол (INT-Y2, 16,85 г, 59,1 ммоль, 1,1 экв.), CH_3CN (100 мл) и карбонат калия (22,26 г, 161 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °C. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало 13 г (81%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[2-(2-азидоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]карбамата (INT-RD1) в виде желтого масла.

[0491] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували N_2, помещали этанол (100 мл), Ni Ренея (10 г), азид INT-RD1 (6 г, 20 ммоль, 1 экв.) и NH_4OH (28%, 10 мл). В вышеуказанную смесь вводили $H_{2(г)}$ с последующим циклом продувания/заполнения, при этом взвесь оставляли под атмосферой $H_{2(г)}$. Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало 4,8 г (88%) *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[2-(2-аминоэтокси)этил]пирролидин-3-ил]карбамата (INT-RD2) в виде желтого масла.

[0492] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали амин INT-RD2 (10 г, 36,6 ммоль, 1 экв.), ДМФА (250 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (2,6 мл, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 °C. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_3CN: H_2O (35: 65), что давало 9,0 г *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[2-(2-[[(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-[[(*трет*-

бутокси)карбонил]амино]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)карбамоил]амино]этокси)этил]пирролидин-3-ил]карбамат (INT-RD3) в виде белого твердого вещества.

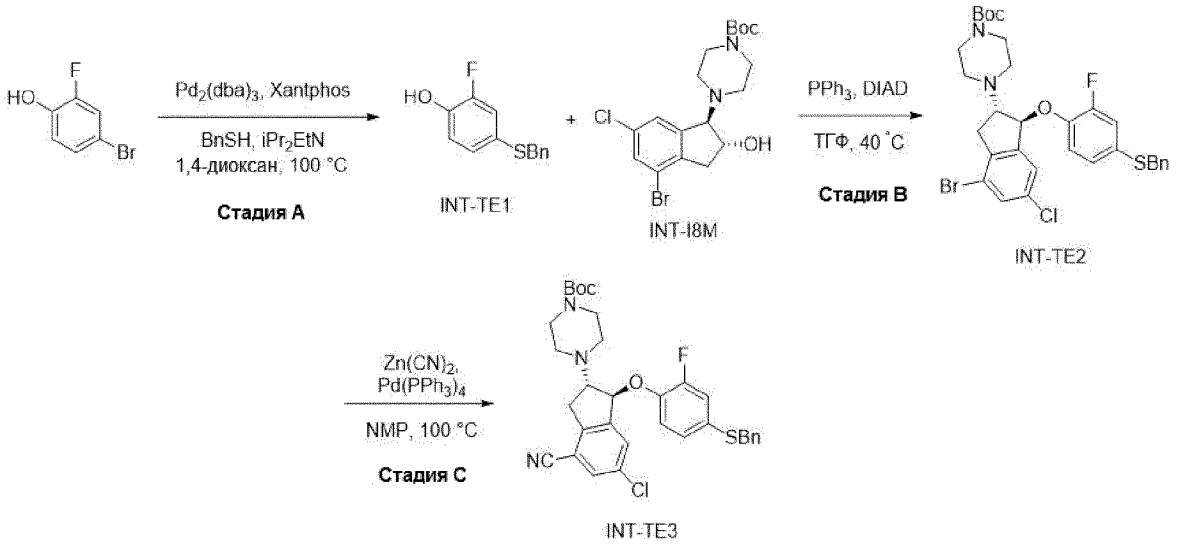
[0493] **Стадия D:** 3-(2-[2-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорид. В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали Boc-диамин INT-RD3 (3,0 г, 4,37 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (15 мл), CH_3CN (15 мл) и хлороводород (4 $M_{(водн)}$, 15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 2,2099 г (91%) целевого соединения в виде коричневого масла. МС (*m/z*): 487 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 4,29-4,12 (м, 3H), 4,01-3,73 (м, 7H), 3,75-3,48 (м, 10H), 3,40 (т, *J*=4,9 Гц, 6H), 3,19 (д, *J*=5,8 Гц, 4H), 2,70 (тт, *J*=24,7, 11,1 Гц, 2H), 2,30 (кд, *J*=8,0, 3,7 Гц, 2H), 1,60-1,49 (м, 4H).



INT-SD4

[0494] На **Стадиях A-D**, 2,2449 г (92%) 3-(2-[2-[(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорида (INT-SD4) получали в виде коричневого твердого вещества. МС (*m/z*): 487 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 4,26 (с, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,98 (д, *J*=12,5 Гц, 2H), 3,83 (т, *J*=4,5 Гц, 5H), 3,77-3,50 (м, 10H), 3,41 (т, *J*=5,2 Гц, 5H), 3,26-3,16 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,31 (ддд, *J*=13,8, 8,4, 5,0 Гц, 2H), 1,62-1,51 (м, 4H).

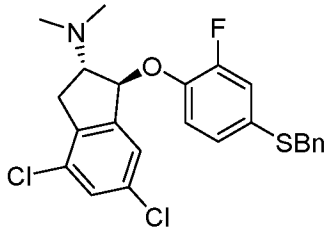
Иллюстративная схема синтеза тиоэфириндановых каркасов:



[0495] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали 4-бром-2-фторфенол (20 г, 104,7 ммоль, 1 экв.), диоксан (240 мл), Xantphos (7,28 г, 12,6 ммоль, 0,12 экв.), диизопропилэтиламин (34,6 мл), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (6,52 г) и бензилмеркаптан (24,6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток суспендировали в воде и экстрагировали 3×500 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 3×500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием гесана/этилацетата (0-10%), что давало 14 г (57%) 4-(бензилсульфанил)-2-фторфенола (INT-TE1) в виде желтого твердого вещества.

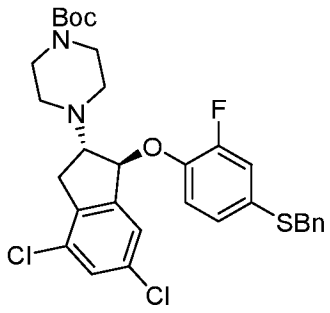
[0496] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали аминоинданол INT-I8M (3 г, 6,95 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (16,2 мл), фенол INT-TE1 (1,71 г, 7,30 ммоль, 1,05 экв.) и PPh_3 (2,92 г, 11,1 ммоль, 1,6 экв.). Затем по каплям добавляли DIAD (2,12 г, 10,5 ммоль, 1,55 экв.) при 40°C в течение 45 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1: 40), что давало 3,3 г (73%) *трет*-бутил-4-[(1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)-2-фторфенокси]-4-бром-6-хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (INT-TE2) в виде розового твердого вещества.

[0497] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали арилбромид INT-TE2 (3,3 г, 5,09 ммоль, 1 экв.), NMP (33 мл), $Zn(CN)_2$ (312 мг, 0,52 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (589 мг, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 3×30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (7: 1), что давало 2,05 г (68%) *трет*-бутил-4-[(1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)-2-фторфенокси]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (INT-TE3) в виде серого твердого вещества. МС (m/z): 594 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,71 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,33-7,02 (м, 8H), 5,80 (д, *J*=6,1 Гц 1H), 4,07 (с, 2H), 3,70-3,56 (м, 1H), 3,34 (т, *J*=4,8 Гц 4H), 3,02 (дд *J*=16,7, 7,8 Гц 1H), 2,51 (кд *J*=11,6, 5,3 Гц 4H), 1,42 (с, 9H).



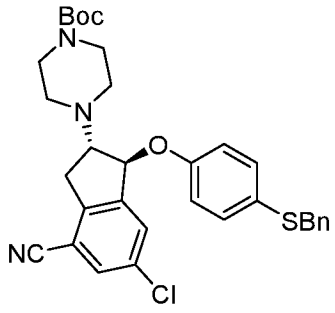
INT-TE4

[0498] С использованием INT-I8C **Стадии A** и **B** давали неочищенный INT-TE4. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:10), что давало 3,2 г (62%) (1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)-2-фторфенокси]-4,6-дихлор-*N*,*N*-диметил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-амина (INT-TE4) в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 462 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,40 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 6H), 7,17-7,04 (м, 3H), 5,78 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,46 (тд, *J*=7,7, 5,8 Гц, 1H), 3,26 (дд, *J*=16,6, 8,1 Гц, 1H), 2,85 (дд, *J*=16,6, 7,4 Гц, 1H), 2,31 (с, 6H).



INT-TE5

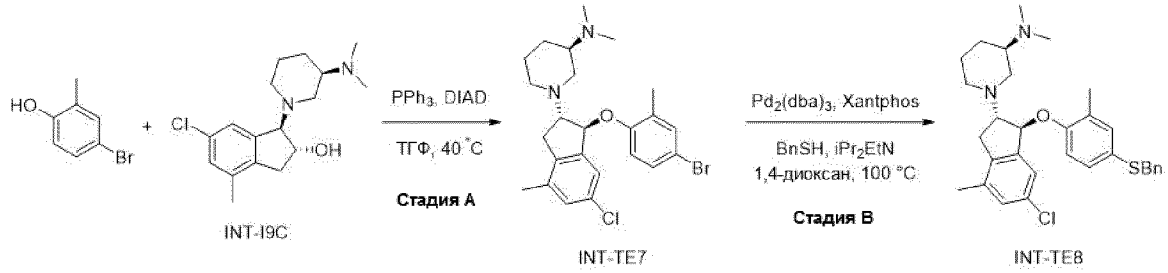
[0499] С использованием INT-I8L **Стадии A–C** давали неочищенный INT-TE5. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1: 10), что давало 2,31 г (59%) *трет*-бутил-4-[(1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)-2-фторфенокси]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (INT-TE5) в виде светло-розового твердого вещества. МС (*m/z*): 603 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (ДМСО-*d*6, 400 МГц) δ 7,57 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,45 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,09 (м, 8H), 5,89 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,30 (с, 4H), 3,08 (дд, *J*=16,7, 8,0 Гц, 1H), 2,83 (дд, *J*=16,7, 7,1 Гц, 1H), 2,40 (дп, *J*=21,7, 5,6, 4,9 Гц, 4H), 1,36 (с, 9H).



INT-TE6

[0500] С использованием INT-I8M и 4-бромфенола **Стадии A–C** давали неочищенный INT-TE6. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью петролейного эфира/этилацетата (10%), что давало 2,05 г (79%) *трет*-бутил-4-[(1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)фенокси]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (INT-TE6) в виде серого твердого вещества. МС (*m/z*): 576 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,46 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,94 (т, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,05 (т, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,64 (д, *J*=13,8 Гц, 1H), 2,22 (д, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,73 (к, *J*=13,3, 9,8 Гц, 3H), 1,43 (д, *J*=13,6 Гц, 3H), 1,33-1,11 (м, 2H), 0,86 (с, 1H).

Схема синтеза тиоэфира INT-TE8



[0501] Тиоэфир INT-TE8 синтезировали путем изменения последовательности стадий из предыдущей методики, как показано на схеме выше.

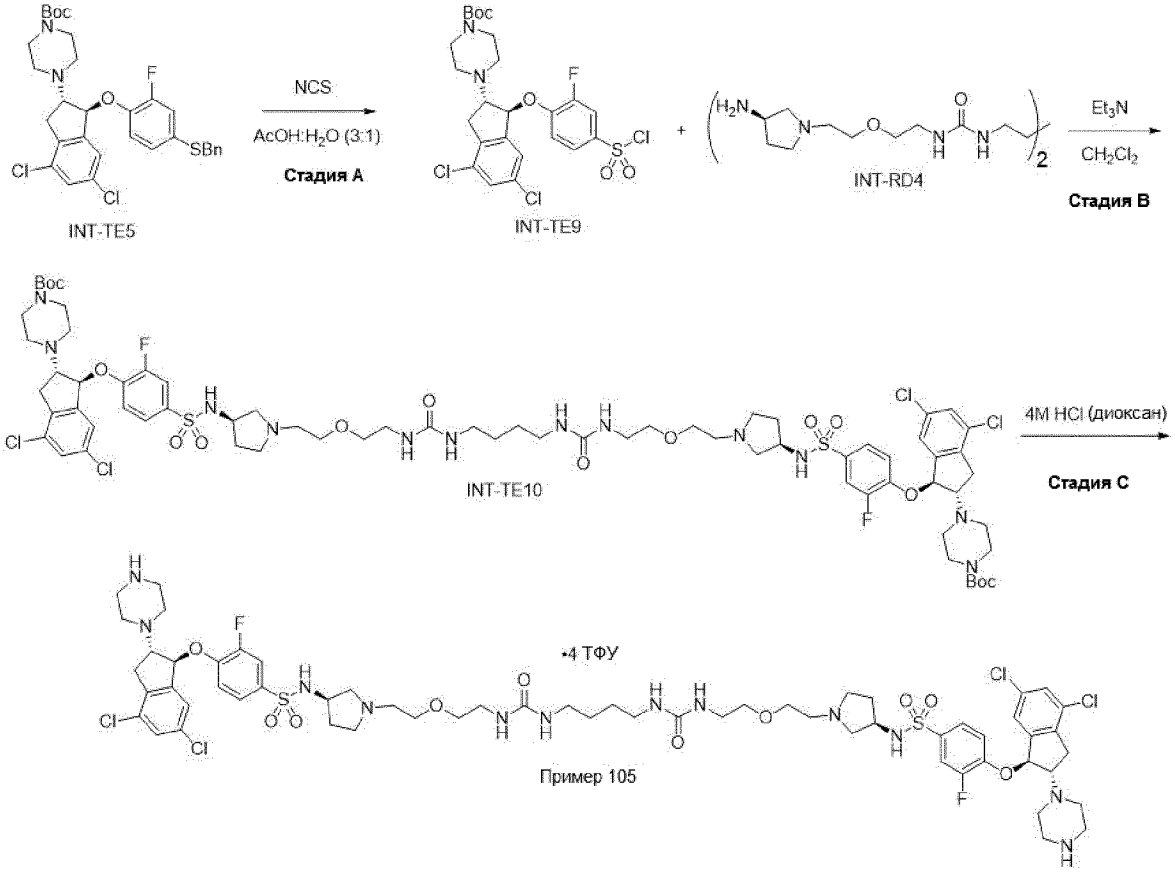
[0502] **Стадия А:** В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали аминоинданол INT-I9C (2,5 г, 8 ммоль, 1 экв.), 4-бром-2-метилфенол (1,82 г, 9,73 ммоль, 1,2 экв.), тетрагидрофуран (19 мл) и PPh_3 (3,2 г, 12,2 ммоль, 1,5 экв.). Затем по каплям добавляли DIAD (2,4 мл) при 40-45°C в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 40-45°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (5:1), что давало 3,25 г (84%) (3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(4-бром-2-метилфенокси)-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-*N*,*N*-диметилпиперидин-3-амин (INT-TE7) в виде красного масла.

[0503] **Стадия В:** В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали арилбромид INT-TE7 (4,58 г, 9,58 ммоль, 1 экв.), диоксан (66 мл), бензилмеркаптан (2,38 г, 192 ммоль, 2 экв.), Xantphos (665 мг, 1,15 ммоль, 0,12 экв.), и диизопропилэтиламин (2,48 г, 19,2 ммоль, 2 экв.), и $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (595 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 2×200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием гексана/этилацетата (10%), что давало 2,07 г (42%) (3*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилсульфанил)-2-метилфенокси]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-*N*,*N*-диметилпиперидин-3-амина (INT-TE8) в виде светло-красного масла. МС (*m*/*z*): 521 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4,

300 МГц) δ 7,33-7,08 (м, 9H), 6,95 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 5,79 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,43 (тд, *J*=8,1, 6,2 Гц, 1H), 3,24 (дд, *J*=15,8, 8,1 Гц, 1H), 3,06 (дд, *J*=30,1, 11,1 Гц, 2H), 2,77 (дд, *J*=15,9, 8,1 Гц, 1H), 2,30 (с, 5H), 2,20-1,88 (м, 12H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,62 (т, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,28 (ддд, *J*=14,5, 6,8, 4,2 Гц, 2H).

Иллюстративная схема синтеза димерных продуктов из диаминных линкеров:

Пример 105: ***4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



[0504] **Стадия A:** В стеклянный флакон вместимостью 20 мл помещали тиоэфир INT-TE5 (0,530 г, 0,88 ммоль, 1 экв.), уксусную кислоту (6,75 мл) и воду (2,25 мл). Затем при комнатной температуре добавляли *N*-хлорсукцинимид (0,350, 2,62 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Взвесь разбавляли 50 мл этилацетата и органический раствор промывали 2×15 мл насыщенного водного

раствора гидрокарбоната натрия и 1×15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью смеси изомеров гексана/этилацетата (0-30%), что давало 0,429 г (84%) *трет*-бутил-4-((1*S*,2*S*)-1-(4-(бензилтио)-2-фторфенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (INT-TE9) в виде белого твердого вещества.

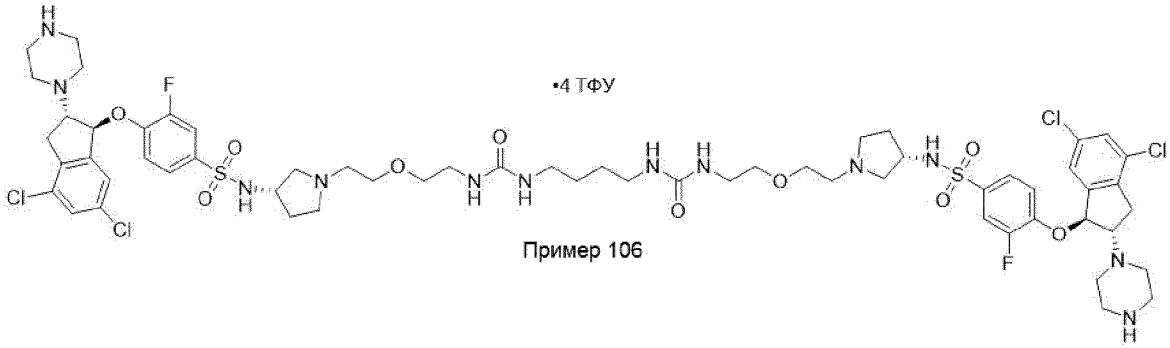
[0505] **Стадия B:** В стеклянный флакон вместимостью 5 мл помещали 3-(2-[2-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорид (INT-RD4, 96 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (0,5 мл) и триэтиламин (0,15 мл, 1,10 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем по каплям добавляли раствор сульфонилхлорида INT-TE9 (0,198 г, 0,34 ммоль, 2,3 экв.) в CH_2Cl_2 (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, что давало 0,270 г неочищенного *трет*-бутил-4-((1*S*,2*S*)-1-(4-(*N*-((*R*)-1-(20-((*R*)-3-((4-(((1*S*,2S)-2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)-3-фторфенил)сульфонамидо)пирролидин-1-ил)-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил)сульфамоил)-2-фторфенокси)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (INT-TE10) в виде желтовато-коричневой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки.

[0506] **Стадия C:** К неочищенному веществу из **Стадии B** (теоретически 0,15 ммоль) добавляли 4 М соляную кислоту в диоксане (1 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную взвесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, что давало требуемый продукт.

[0507] **Стадии A-C** давали неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. В результате получали 0,061 г (22%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 686,2 $[M/2+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,81-7,61

(м, 6H), 7,46 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,17 (с, 2H), 6,08 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,79-3,68 (м, 10H), 3,54 (т, *J*=5,4 Гц, 5H), 3,40 (м, 6H), 3,28-3,18 (м, 16H), 3,13 (с, 6H), 2,99 (дд, *J*=16,6, 7,5 Гц, 2H), 2,90-2,75 (м, 10H), 1,50 (с, 4H).

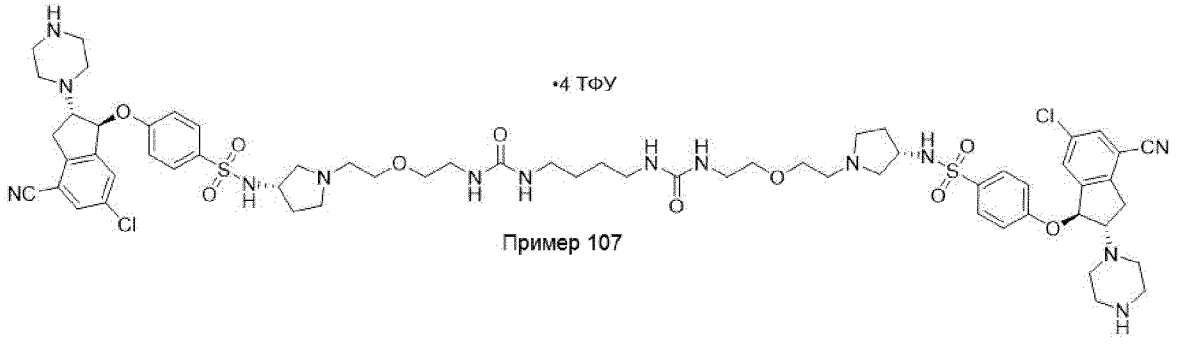
Пример 106: ***4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



Пример 106

[0508] Исходя из INT-TE5 и INT-SD4, **Стадии A-C** давали 121,8 мг (48%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 686,2 $[M/2+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,77-7,65 (м, 6H), 7,44 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,16 (д, *J*=1,2 Гц, 2H), 6,06 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,81-3,61 (м, 10H), 3,52 (т, *J* =5,3 Гц, 5H), 3,43 (м, 6H), 3,25-3,18 (м, 16H), 3,11 (с, 6H), 2,98 (дд, *J*=16,6, 7,2 Гц, 2H), 2,91-2,76 (м, 10H), 1,48 (с, 4H).

Пример 107: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***

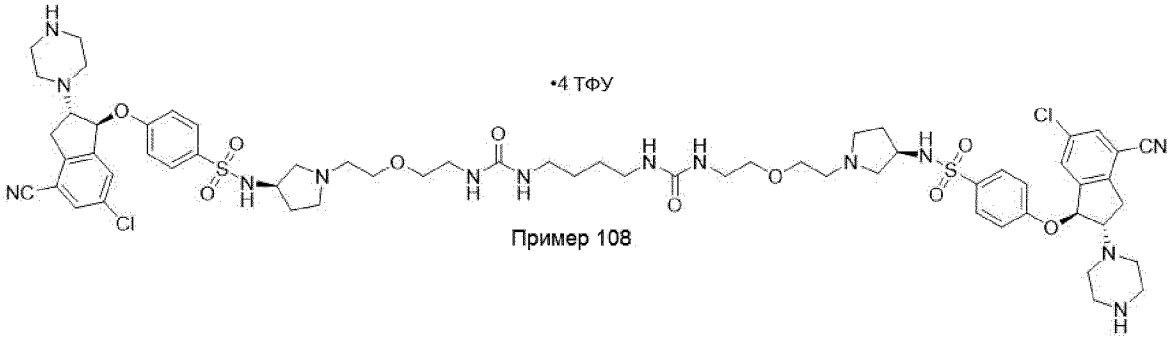


Пример 107

[0509] Исходя из INT-TE6 и INT-SD4, **Стадии A-C** давали 84,9 мг (34%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС

(*m/z*): 659,4 [M/2+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 7,79 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,46 (д, *J*=1,3 Гц, 2H), 7,36 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 6,09 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,80-3,70 (м, 10H), 3,54 (т, *J*=5,4 Гц, 5H), 3,48-3,33 (м, 11H), 3,24 (т, *J*=5,1 Гц, 10H), 3,19-3,08 (м, 8H), 2,94-2,79 (м, 10H), 1,50 (с, 4H).

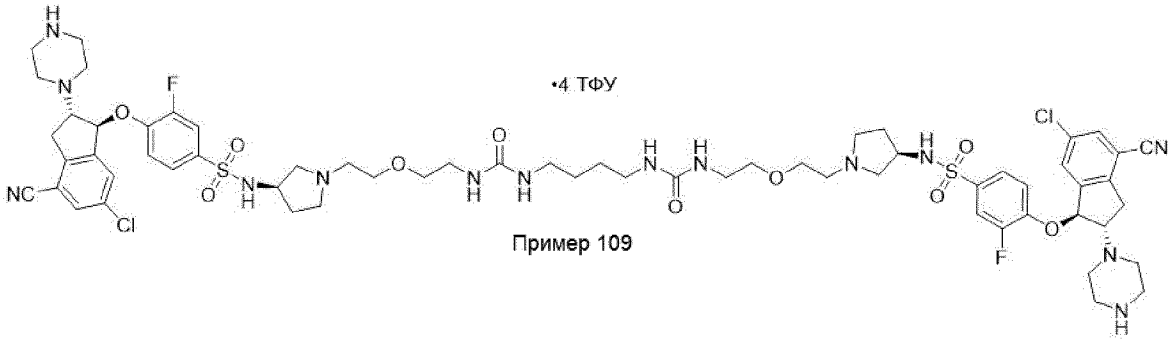
Пример **108**: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



Пример 108

[0510] Исходя из INT-TE6 и INT-SD4, **Стадии A-C** давали 71,0 мг (26%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 659,3 [M/2+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 7,79 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,36 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 6,09 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,78-3,71 (м, 10H), 3,54 (т, *J*=5,3 Гц, 5H), 3,49-3,34 (м, 11H), 3,24 (т, *J*=5,2 Гц, 10H), 3,19-3,08 (м, 8H), 2,94-2,78 (м, 10H), 1,50 (с, 4H).

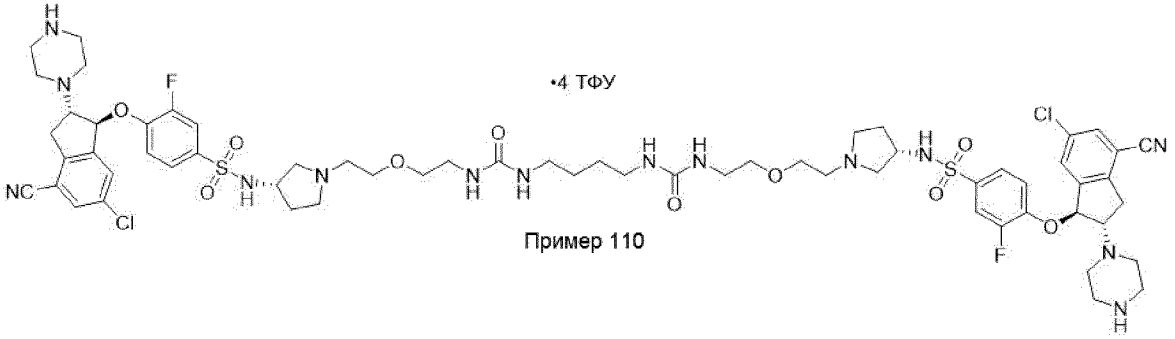
Пример **109**: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



Пример 109

[0511] Исходя из INT-TE3 и INT-RD4, **Стадии A–C** давали 74,0 мг (36%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 677,3 [M/2+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,78 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,77-7,62 (м, 6H), 7,50 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 6,08 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,81 (дд, *J*=13,8, 7,8 Гц, 2H), 3,74 (т, *J*=5,0 Гц, 6H), 3,53 (т, *J*=5,3 Гц, 5H), 3,46-3,31 (м, 11H), 3,21 (м, 13H), 3,14 (дд, *J*=16,6, 7,4 Гц, 9H), 2,93-2,77 (м, 10H), 1,46 (с, 4H).

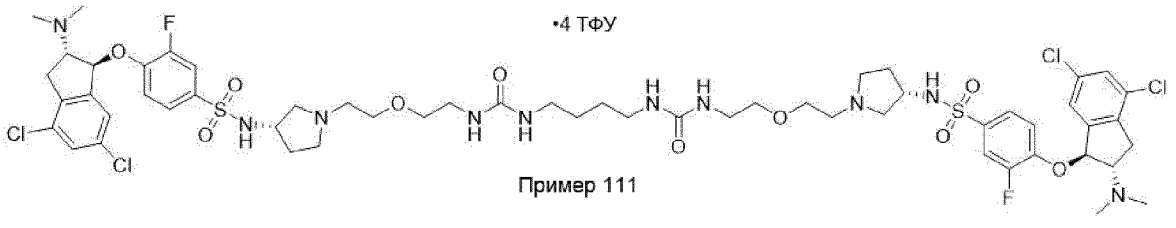
Пример 110: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



Пример 110

[0512] Исходя из INT-TE3 и INT-SD4, **Стадии A–C** давали 44,9 мг (17%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 677,3 [M/2+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,78 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,77-7,62 (м, 6H), 7,49 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 6,07 (д, *J*= 5,8 Гц, 2H), 3,81 (дд, *J*=13,8, 7,8 Гц, 2H), 3,74 (т, *J*=5,0 Гц, 6H), 3,53 (т, *J*=5,4 Гц, 5H), 3,47-3,31 (м, 11H), 3,22 (дд, *J*=11,9, 7,3 Гц, 13H), 3,14 (дд, *J*=16,6, 7,4 Гц, 9H), 2,94-2,77 (м, 10H), 1,45 (с, 4H).

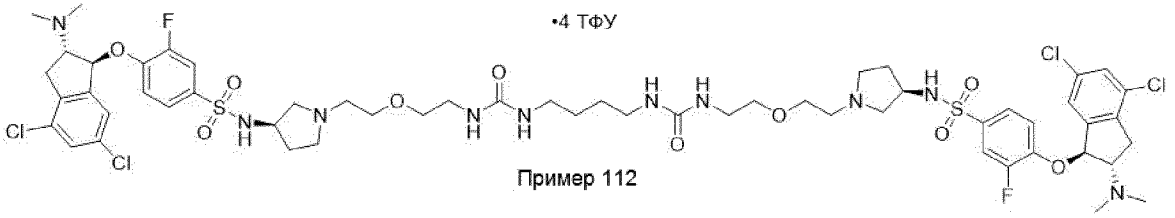
Пример 111: ***4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



Пример 111

[0513] Исходя из INT-TE4 и INT-SD4, **Стадии A–B** давали Пример **111**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. В результате получали 15,9 мг (5,4%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 645,3 $[M/2+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,83-7,74 (м, 4H), 7,67 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,56 (д, *J*=1,7 Гц, 2H), 7,13 (с, 2H), 6,53 (д, *J*= 6,3 Гц, 2H), 3,76 (т, *J*=5,0 Гц, 7H), 3,68 (дд, *J*=16,8, 8,6 Гц, 2H), 3,55 (т, *J*=5,3 Гц, 7H), 3,45 (м, 6H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,13 (с, 4H), 3,03 (с, 23H), 1,50 (с, 4H).

Пример **112**: ***4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил)-3-фторбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***

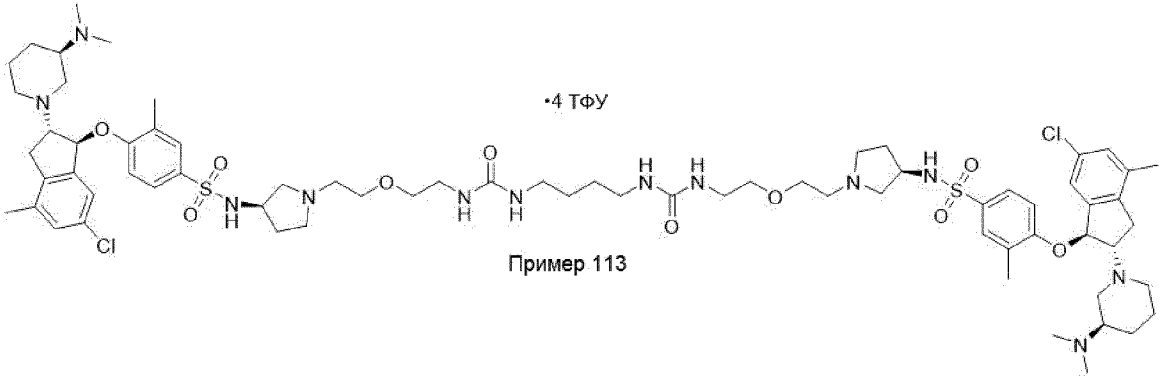


Пример 112

[0514] Исходя из INT-TE4 и INT-RD4, **Стадии A–B** давали Пример **112**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. В результате получали 10,9 мг (3,1%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 645,3 $[M/2+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,83-7,75 (м, 4H), 7,67 (т, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,56 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 7,13 (с, 2H), 6,52 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,76 (т, *J*=5,0 Гц, 7H), 3,68 (дд, *J*=16,8, 8,7 Гц, 2H), 3,55 (т, *J*=5,4 Гц, 7H), 3,46 (м, 6H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,14 (с, 4H), 3,03 (с, 23H), 1,48 (с, 4H).

Пример **113**: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-***

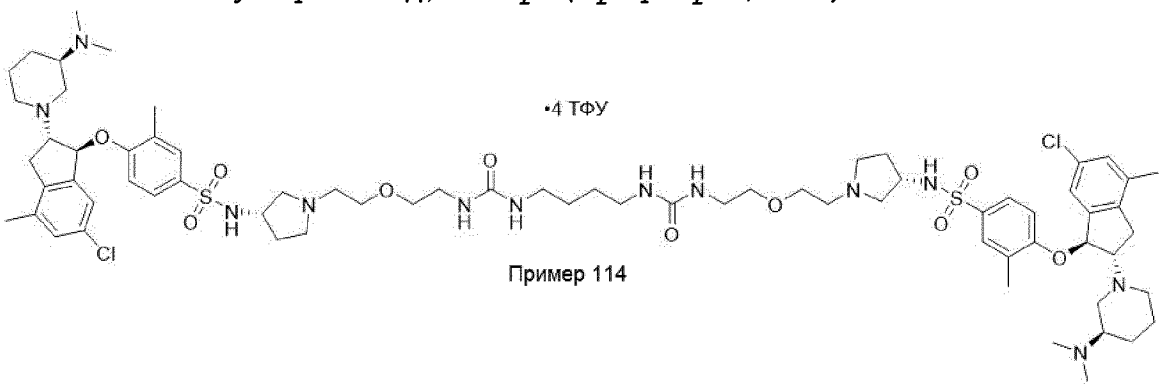
3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)



Пример 113

[0515] Исходя из INT-TE8 и INT-RD4, **Стадии A-B** давали Пример **113**, который очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. В результате получали 16,9 мг (4,8%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 704,4 $[M/2+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,80 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,73 (с, 2H), 7,47 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 6,96 (с, 2H), 6,05 (с, 2H), 3,82-3,69 (м, 13H), 3,54 (м, 6H), 3,48-3,34 (м, 6H), 3,21 (дд, *J*=16,2, 8,0 Гц, 2H), 3,13 (с, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,87 (м, 23H), 2,28 (м, 25H), 1,50 (с, 4H).

Пример **114**: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамид; тетра(трифторацетат)***



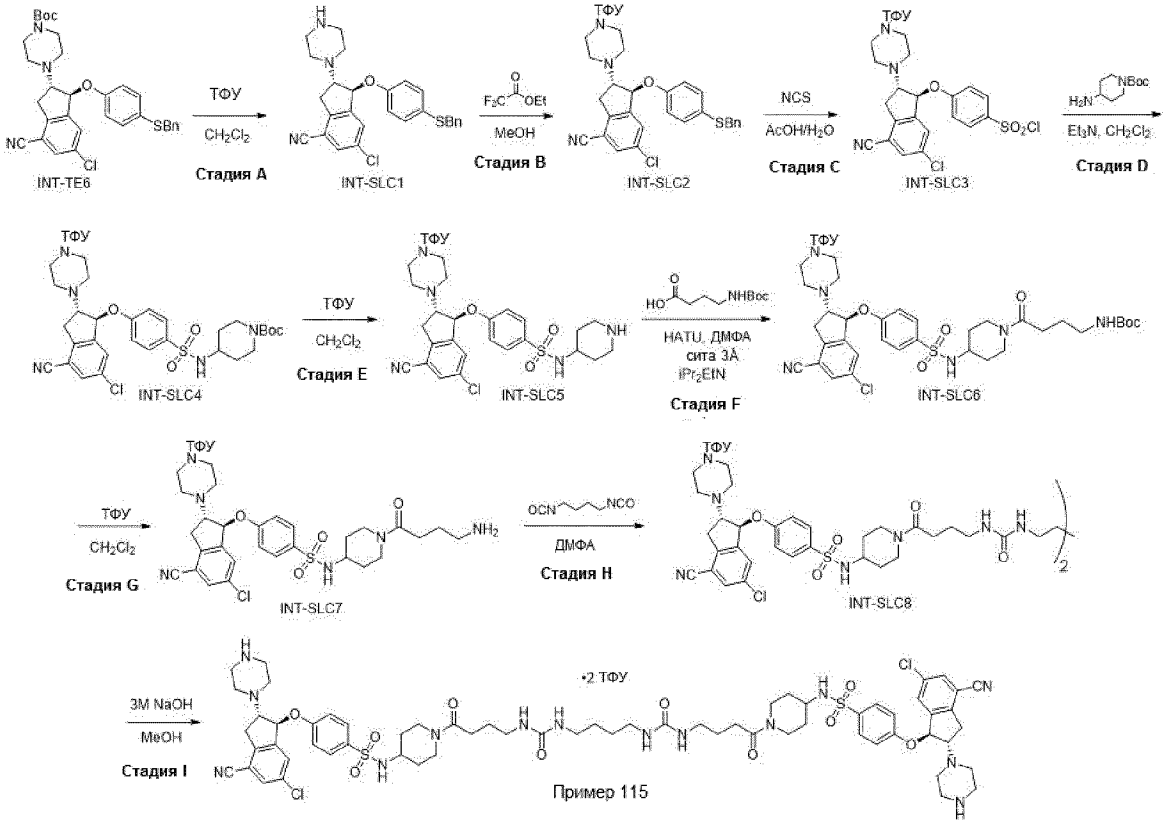
Пример 114

[0516] В соответствии со **Стадиями A-C** получали Пример **114** с добавлением исходного амина INT-SD4 в форме свободного основания

с основной смолой (Dowex Monosphere 550A в гидроксидной форме) до добавления сульфонилхлорида на **Стадии B.** Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. В результате получали 68,0 мг (16%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 704,4 $[M/2+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц): δ 7,84-7,67 (м, 4Н), 7,48 (т, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,18 (с, 2Н), 6,95 (с, 2Н), 6,07 (д, *J*=5,8 Гц, 2Н), 3,82-3,69 (м, 13Н), 3,54 (т, *J*=5,3 Гц, 6Н), 3,48-3,34 (м, 6Н), 3,22 (дд, *J*=16,2, 8,0 Гц, 2Н), 3,19 (с, 4Н), 2,90 (м, 2Н), 2,83 (м, 23Н), 2,29 (м, 25Н), 1,47 (с, 4Н).

Схема синтеза димерного продукта путем постепенного построения линкера:

Пример 115: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторацетат)***



[0517] **Стадия A:** *трет*-Бутил-4-((1*S*,2*S*)-1-(4-(бензилтио)фенокси)-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-

ил)пиперазин-1-карбоксилат (580 мг, 1,00 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,52 ммоль, 6,5 экв.) при 0 °C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 1 М водным раствором гидроксида натрия (2×10 мл), водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Водные слои реэкстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои сушили на сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало 500 мг неочищенного (1*S*,2*S*)-1-(4-(бензилтио)фенокси)-6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила (INT-SLC1) в виде коричневатой смолы. МС (*m/z*): 476,2 $[M+H]^+$.

[0518] **Стадия B:** К раствору неочищенного вещества INT-SLC1 из **СтадииA** (теоретически 1 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли этилтрифторацетат (0,5 мл, 4,2 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч добавляли другую порцию этилтрифторацетата (0,3 мл, 2,5 ммоль), а затем триэтиламин (50 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью смеси изомеров гексана/этилацетата (0-35%), что давало 556 мг (97%) (1*S*,2*S*)-1-[4-(бензилтио)фенокси]-6-хлор-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрила (INT-SLC2) в виде прозрачного коричневатого масла. МС (*m/z*): 572,1 $[M+H]^+$.

[0519] **Стадия C:** К раствору тиоэфира INT-SLC2 (556 мг, 0,97 ммоль) в смеси уксусной кислоты (6,75 мл) и воды (2,25 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид (388 мг, 2,91 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 760 мг неочищенного 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензол-1-сульфонилхлорида (INT-SLC3) в виде желтоватого масла. МС (*m/z*): 548,0 $[M+H]^+$.

[0520] **Стадия D:** К раствору неочищенного вещества INT-SLC3 из **Стадии C** (теоретически 0,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли

трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (147 мг, 0,74 ммоль), а затем триэтиламин (95 мкл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью смеси изомеров гексана/этилацетата (0-50%), что давало 221 мг (65%) *трет*-бутил-4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (INT-SLC4) в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 734,2 $[M+Na]^+$.

[0521] **Стадия E:** К раствору сульфонамида INT-SLC4 (50 мг, 0,07 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,7 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,05 мл, 0,87 ммоль, 12,3 экв.) и смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и промывали 1 М водным раствором гидроксида натрия (2×2 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало 50 мг неочищенного 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-(пиперидин-4-ил)бензолсульфонамида (INT-SLC5) в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 612,2 $[M+H]^+$.

[0522] **Стадия F:** Неочищенное вещество INT-SLC5 из **Стадии E** (теоретически 0,07 ммоль), 4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановую кислоту (24,7 мг, 0,122 ммоль, 1,7 экв.), HATU (61,9 мг, 0,163 ммоль, 2,3 экв.) и измельченные молекулярные сита 3Å суспендировали в ДМФА (0,8 мл). К этой взвеси добавляли диизопропилэтиламин (56,7 мкл, 0,326 ммоль, 4,6 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (0-10%), что давало 50 мг (77%) *трет*-бутил-[4-(4-[4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенилсульфонамидо]пиперидин-1-ил)-4-оксобутил]карбамата (INT-SLC6) в виде коричневатого твердого вещества. МС (*m/z*): 797,3 $[M+H]^+$.

[0523] **Стадия G:** Трифторуксусную кислоту (50 мкл, 0,65 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору Boc-аимна INT-SLC6 (50 мг, 0,063 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. После завершения (ТСХ или

ЖХМС) реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (4 мл) и промывали 1 М водным раствором гидроксида натрия (2×1,5 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1,5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, что давало 45 мг неочищенного *N*-[1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил]-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамида (INT-SLC7) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (*m/z*): 697,2 $[M+H]^+$.

[0524] **Стадия H:** К раствору неочищенного вещества INT-SLC7 из **Стадии G** (теоретически 0,063 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) добавляли 1,4-диизоцианатобутан (3,5 мг, 0,025 ммоль, 0,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток вводили в колонку с силикагелем с помощью CH_2Cl_2/метанола (0-12%), что давало 7 мг (18%) 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(18-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамида (INT-SLC8) в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 767,3 $[M/2+H]^+$.

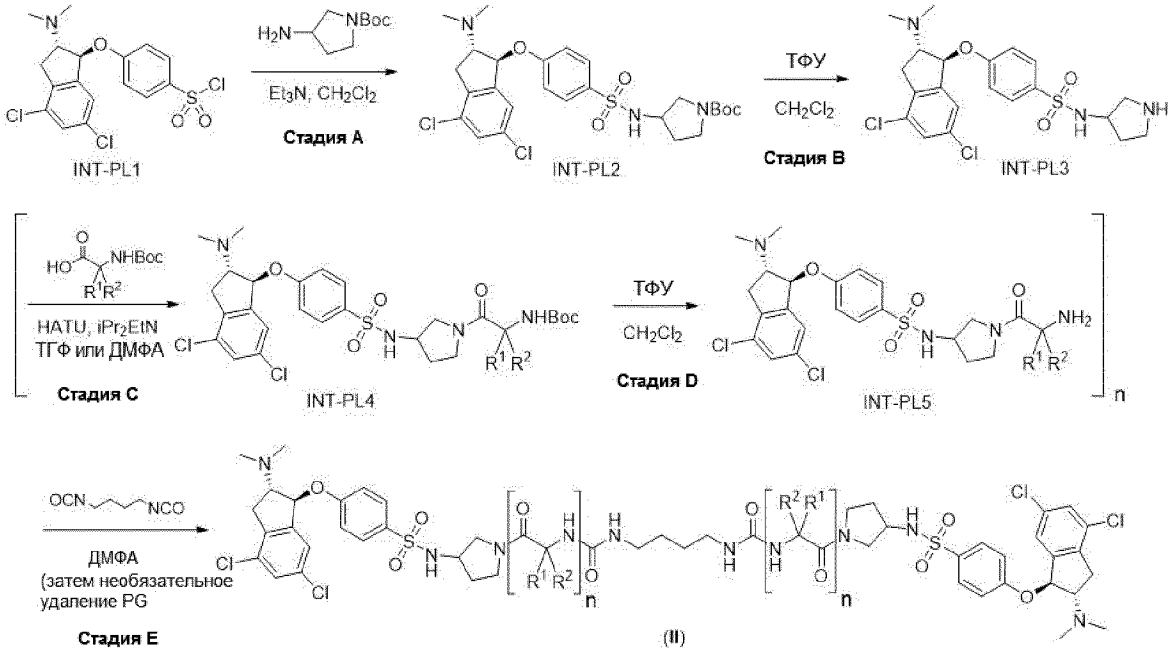
[0525] **Стадия I:** К раствору димера INT-SLC8 из **Стадии H** (7 мг, 0,0046 ммоль) в метаноле (0,3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 М, 10 мкл, 0,03 ммоль, 6,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, концентрировали под вакуумом и остаток очищали обратно-фазовой хроматографией.

Соединение 115: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторацетат)*

[00215] Неочищенный продукт, полученный на **Стадиях A-I**, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 70,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. В результате получали 2,9 мг (40%)

целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 671,3 [M/2+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,88 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,76 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,31 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 6,05 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,48-3,44 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 8H), 3,25-3,20 (м, 8H), 3,15-3,08 (м, 14H), 2,92-2,76 (м, 16H), 2,39-2,32 (м, 4H), 1,74-1,66 (м, 4H), 1,47 (с, 4H).

Общая схема синтеза димеров с пептидными линкерами:



[0526] Индановые димерные продукты, такие как (**II**), синтезируют с аминокислотными/пептидными линкерами с использованием следующих методик.

[0527] **Стадия A:** Сульфонилхлорид INT-PL1, синтезированный как представлено в данной работе, объединяют с *трет*-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом в CH_2Cl_2 с триметиламином, что дает желаемый аддукт сульфонамида INT-PR2. Неочищенное вещество промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Продукт очищают нормально-фазовой хроматографией, чтобы получить чистый INT-PL2.

[0528] **Стадия B:** Boc-защищенный амин INT-PL2 суспендируют в CH_2Cl_2 и обрабатывают трифторуксусной кислотой. После окончания удаления защитной группы на основании ТСХ и/или ЖХМС летучие вещества удаляют под вакуумом и остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и

концентрируют под вакуумом. Продукт очищают нормально-фазовой хроматографией, чтобы получить чистый INT-PL3.

[0529] **Стадия C:** Аминный продукт INT-PL3 разбавляют пригодным растворителем, таким как тетрагидрофуран или ДМФА, и обрабатывают Boc-защищенной аминокислотой, диизопропилэтиламином и реагентом реакции сочетания, таким как HATU. После завершения реакции на основании ТСХ и/или ЖХМС летучие соединения удаляют под вакуумом и остаток растворяют в CH_2Cl_2 или другом пригодном растворителе. Органический слой промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Продукт очищают нормально-фазовой хроматографией, чтобы получить чистый INT-PL4.

[0530] **Стадия D:** Boc-защищенный амин INT-PL4 суспендируют в CH_2Cl_2 и обрабатывают трифторуксусной кислотой. После окончания удаления защитной группы на основании ТСХ и/или ЖХМС летучие вещества удаляют под вакуумом и остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Продукт очищают нормально-фазовой хроматографией, чтобы получить чистый INT-PL5.

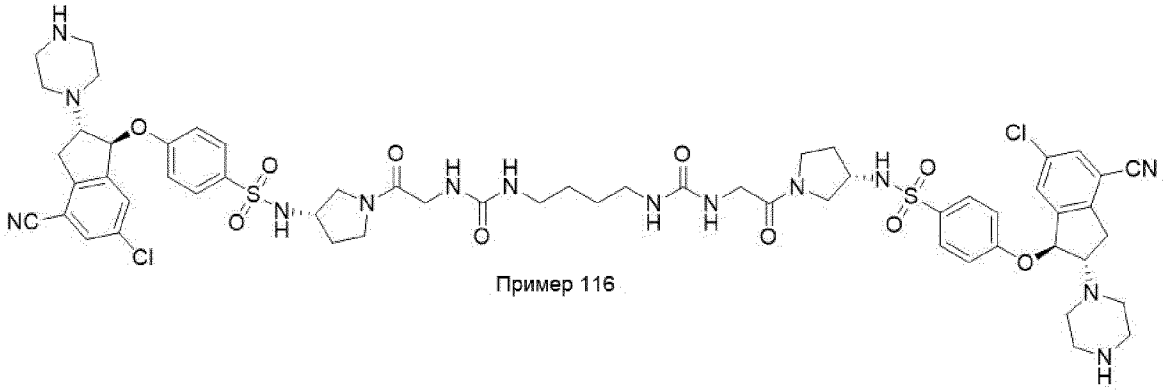
[0531] **Стадии C** и **D** можно повторять, чтобы удлинить линкерный пептид еще аминокислотами, как необходимо.

[0532] **Стадия E:** Амин INT-PL5 разбавляют ДМФА и обрабатывают ограниченным количеством 1,4-диизоцианатобутана. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре (или нагревали, если необходимо для способствования завершению). Полученную смесь концентрировали под вакуумом, чтобы получить неочищенный INT-PR6. Если продукт содержит защитные группы, такие как *трет*-бутилкарбаматы или трифторацетамиды, их снимают при подходящих условиях на этой стадии. Конечный продукт структуры (**II**) очищают препаративной ВЭЖХ в воде/CH_3CN и лиофилизируют, чтобы получить чистые продукты в виде солей.

[0533] В соответствии со **Стадиями A–E** для синтеза соединения структуры (**II**) получены следующие Примеры.

Пример 116: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4,11,14-***

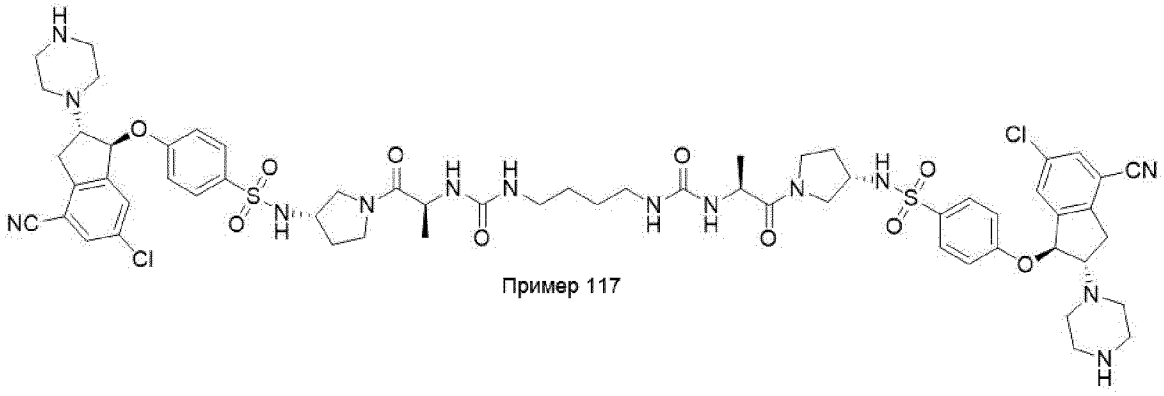
триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид



Пример 116

[0534] Целевое соединение получали из INT-TE6 и Boc-Gly-OH. МС (m/z): 629,3 [M/2+H]+. 1H ЯМР (метанол-d4, 400 МГц) δ 7,80 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 4H), 7,68 (т, J=2,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,25 (дд, J=9,0, 7,0 Гц, 5H), 5,99 (д, J=6,7 Гц, 2H), 3,85-3,60 (м, 9H), 3,27 (д, J=16,6 Гц, 8H), 3,18-2,94 (м, 21H), 2,86-2,68 (м, 10H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,40 (с, 4H).

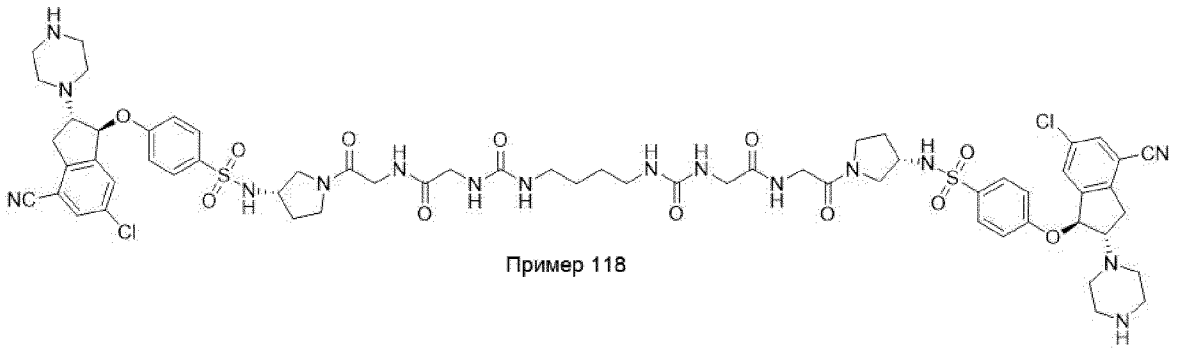
Пример 117: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2,13-диметил-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканоил]пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид***



Пример 117

[0535] Целевое соединение получают из INT-TE6 и Boc-Ala-OH.

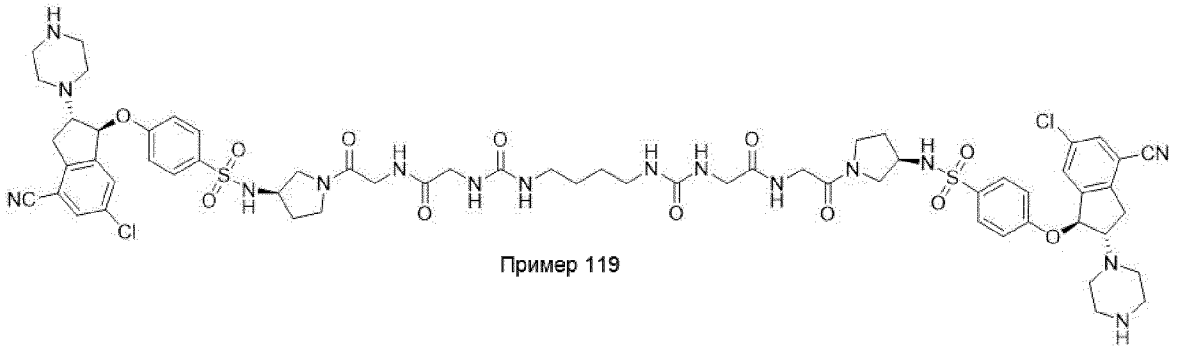
Пример 118: ***N^1,N^{14}-бис(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид***



Пример 118

[0536] Целевое соединение получали из INT-TE6 и Boc-Gly-Gly-OH. МС (*m/z*): 686,3 $[M/2+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,88 (т, *J*=8,5 Гц, 4H), 7,75 (с, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,32 (т, *J*=8,4 Гц, 4H), 6,07 (с, 2H), 3,96-3,81 (м, 5H), 3,78 (д, *J*=4,1 Гц, 7H), 3,59-3,41 (м, 3H), 3,18 (дт, *J*=32,4, 6,6 Гц 20H), 2,87 (с, 9H), 1,50 (с, 4H).

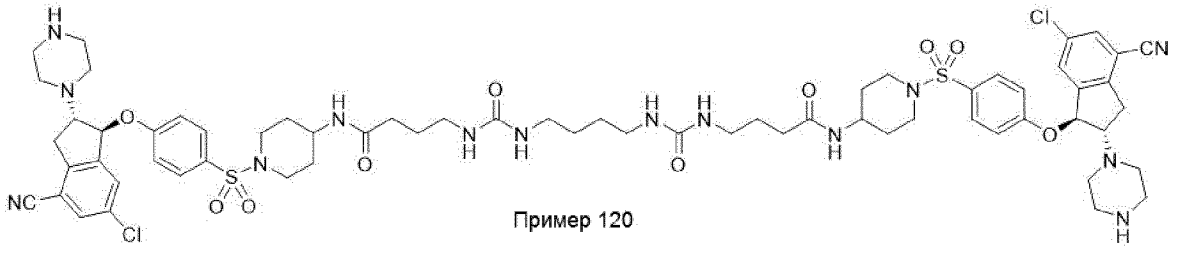
Пример 119: **N^1,N^{14}-бис(2-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид**



Пример 119

[0537] Целевое соединение получали из INT-TE6 и Boc-Gly-Gly-OH. МС (m/z): 686,3 [M/2+H]+. 1H ЯМР (метанол-d4, 400 МГц) δ 7,87 (д, J=8,9 Гц, 4H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,9 Гц, 4H), 6,09-6,03 (м, 2H), 3,78 (д, J=4,3 Гц, 11H), 3,58-3,32 (м, 2H), 3,26-3,04 (м, 21H), 2,87 (с, 10H), 1,51 (с, 4H).

Пример 120: ***N^1,N^{18}-бис(1-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид***

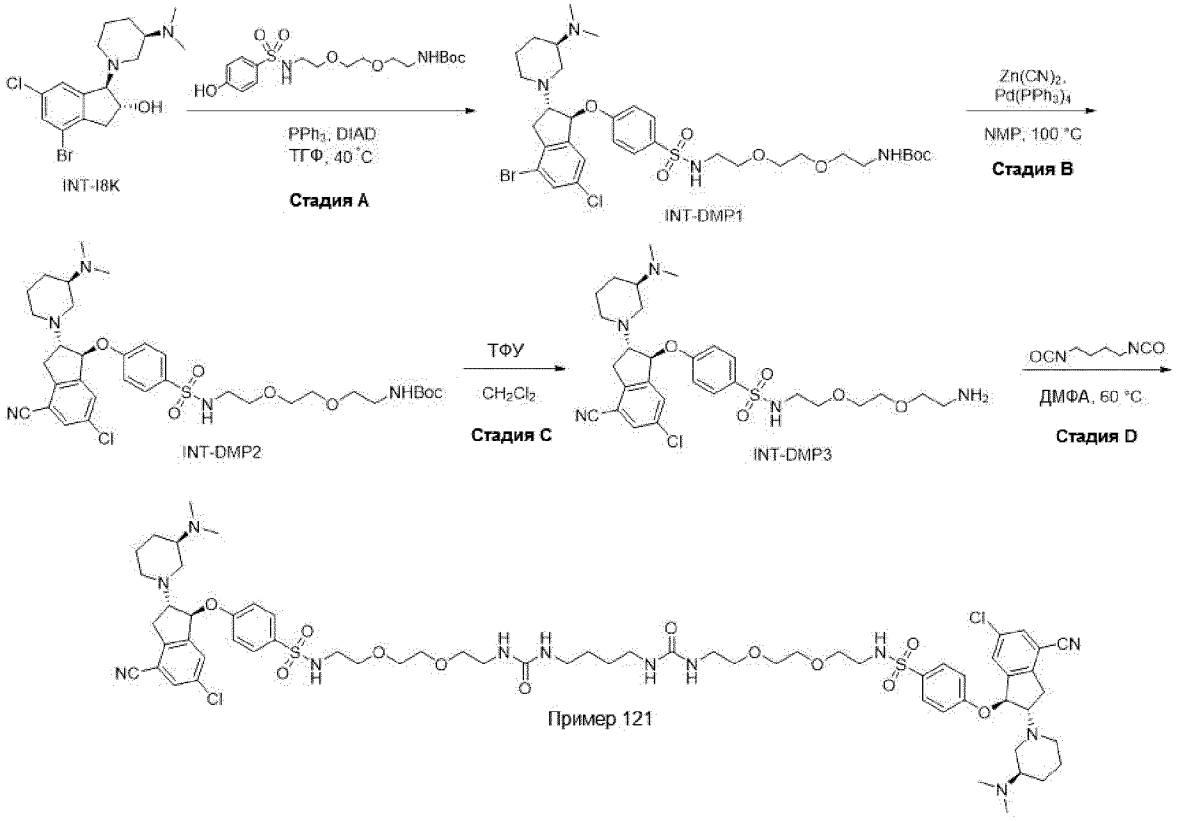


Пример 120

[0538] Целевое соединение получают из 4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты, *трет*-бутил-пиперидин-4-илкарбамата и INT-TE6.

Схема синтеза диастереомерных аналогов диметиламинопиперидина:

Пример 121: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид*



[0539] **Стадия A:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали аминоинданол INT-I8K (600 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутил-*N*-[2-(2-[2-[(4-гидроксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамат (736 мг, 1,82 ммоль, 1,1 экв.), PPh_3 (629 мг, 2,40 ммоль, 1,5 экв.) и ТГФ (3,7 мл). В вышеуказанную смесь медленно добавляли DIAD (485 мг, 2,40 ммоль, 1,50 экв.) при 45°C в течение 25 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 45 °C, а затем концентрировали под вакуумом после разбавления CH_2Cl_2. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 920 мг (75%) *трет*-бутил-*N*-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4-бром-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-

2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамата (INT-DMP1) в виде желтого масла.

[0540] **Стадия B:** В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу с помощью азота, помещали арилбромид INT-DMP1 (960 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.), $Zn(CN)_2$ (82 мг, 0,55 экв.), NMP (10 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (147 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10:1), что давало 600 мг (67%) *трет*-бутил-*N*-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамата (INT-DMP2) в виде желтого масла.

[0541] **Стадия C:** В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали Boc-амин INT-DMP2 (600 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.), CH_2Cl_2 (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную взвесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 9 с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 5×20 мл CH_2Cl_2. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с использованием CH_2Cl_2/метанола (10: 1), что давало 470 мг (91%) *N*-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол-1-сульфонамида (INT-DMP3) в виде желтого масла.

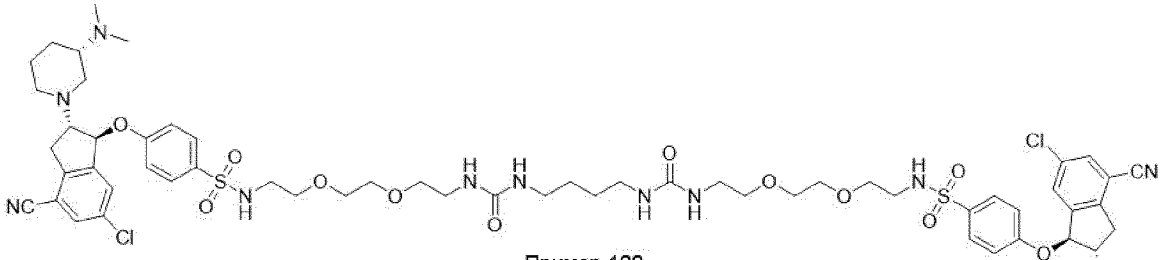
[0542] **Стадия D:** В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали амин INT-DMP3 (470 мг, 0,78 ммоль, 1 экв.), ДМФА (2 мл) и 1,4-диизоцианатобутан (48 мг, 0,34 ммоль, 0,45 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 °C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример 121: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-***

ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид

[00216] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и ACN (выдерживали 47,0% ACN за 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 275,9 мг (26%) 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1353,7 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,89-7,78 (м, 4H), 7,72 (д, *J*=2,0 Гц, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,37-7,26 (м, 4H), 5,99 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,67-3,42 (м, 18H), 3,40-3,21 (м, 5H), 3,14-2,97 (м, 12H), 2,86 (д, *J*=11,1 Гц, 2H), 2,35-2,22 (м, 2H), 2,15 (с, 16H), 1,93 (д, *J*=11,8 Гц, 2H), 1,77 (д, *J*=13,4 Гц, 2H), 1,60-1,39 (м, 6H), 1,29-1,13 (м, 3H).

Пример 122: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид***



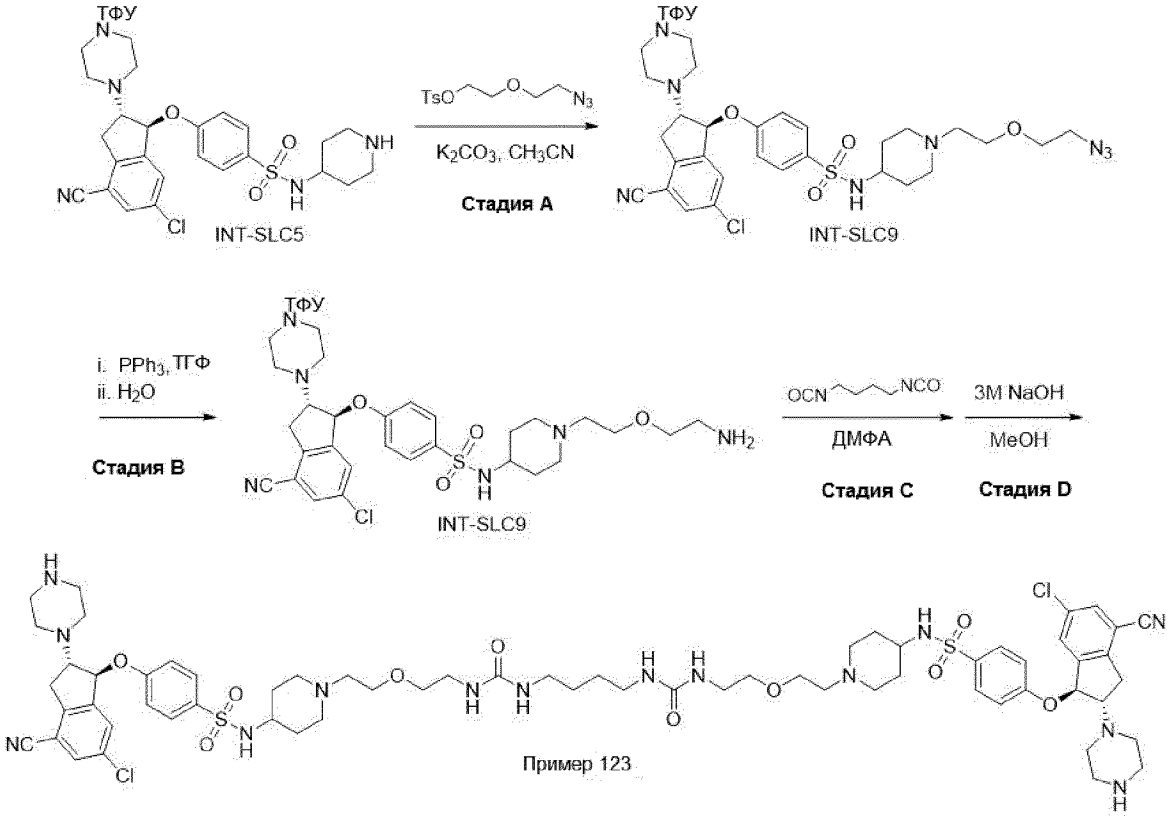
Пример 122

[0543] Целевое соединение получали так же, как в Примере 121, исходя из энантиомера (*S*)-*N*,*N*-диметилпиперидин-3-амина. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_4OH) и ACN (42,0% ACN до 56,0% за 10 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате

получали 93,7 мг (56%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1353 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91-7,83 (м, 4H), 7,76 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 4H), 6,05 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,75 (тд, J=7,9, 5,9 Гц, 2H), 3,61-3,46 (м, 18H), 3,28 (д, J=5,4 Гц, 3H), 3,20-3,01 (м, 13H), 2,91 (с, 2H), 2,76 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,62 (с, 12H), 2,50 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,42 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,94 (с, 2H), 1,79 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,56 (с, 4H), 1,51-1,43 (м, 4H).

Схема синтеза Примера 123:

<u>Пример 123</u>: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамид]пиперидин-1-ил)-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид***



[0544] **Стадия A:** 4-([(1*S*,2*S*)-6-Хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-(пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид (INT-SLC5, 164 мг, 0,27 ммоль), 2-(2-азидоэтокси)этил-4-метилбензолсульфонат (91,3 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (110 мг, 0,80 ммоль, 3 экв.) суспендировали в ацетонитриле (2,5 мл) и смесь перемешивали в течение 46 ч при 50 °C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток вводили в колонку с

силикагелем с использованием дихлорметана/метанола (0–10%), что давало 112 мг (58%) *N*-(1-[2-(2-азидоэтокси)этил]пиперидин-4-ил)-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамида в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 725,2 $[M+H]^+$.

[0545] **Стадия B:** Платину на угле 5% масс. (25 мг) добавляли к раствору INT-SLC9 (63 мг, 0,087 ммоль) в этилацетате (2 мл). Выполняли три цикла вакуумирования/заполнения водородом и реакционную смесь перемешивали под водородом (1 атм) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через фильтр Acrodisc® 0,2 мкм. Фильтраты концентрировали под вакуумом, что давало 55 мг неочищенного продукта *N*-(1-[2-(2-аминоэтокси)этил]пиперидин-4-ил)-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамида (INT-SLC10) в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 699,3 $[M+H]^+$.

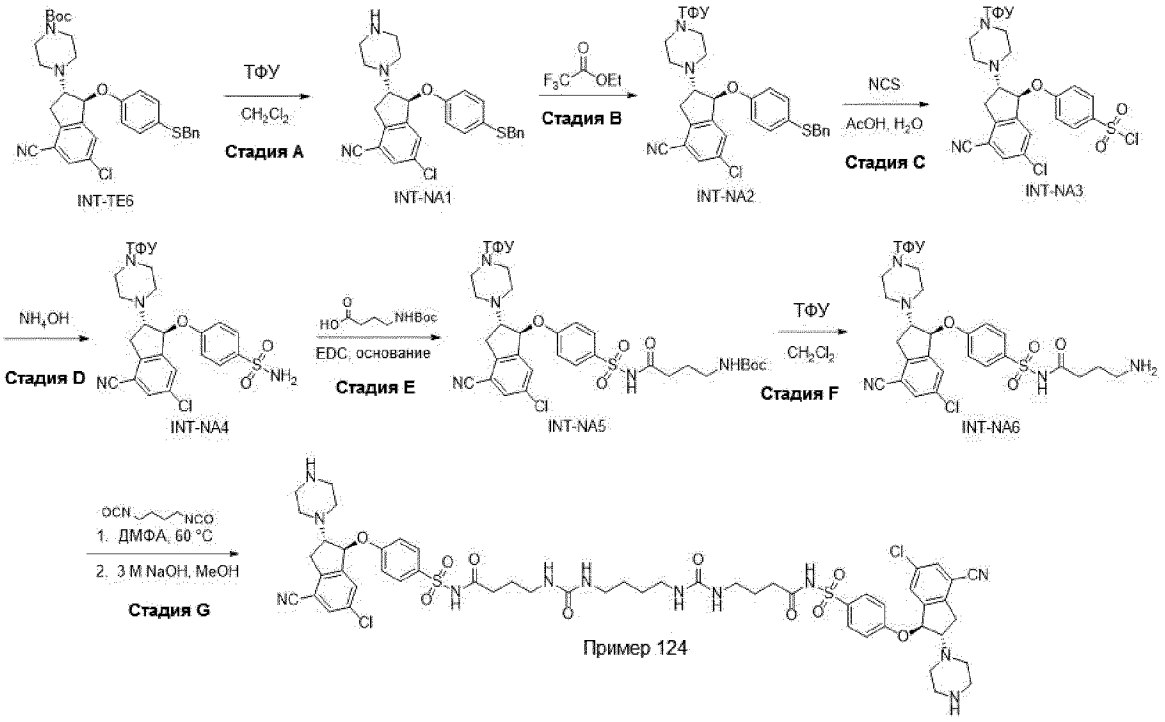
[0546] **Стадия C:** Раствор 1,4-диизоцианатобутана (4,3 мг, 0,031 ммоль, 0,39 экв.) в дихлорметане (0,1 мл) добавляли к раствору амина INT-SLC10 (55 мг, 0,079 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл), а затем триэтиламин (10 мкл, 0,078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Остаток вводили в колонку с силикагелем с градиентным вымыванием с помощью дихлорметана/метанола (0–20%), а затем дихлорметана/метанола/триэтиламина (80: 20: 2,5), что давало 38 мг (80%) 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 770,0 $[M/2+H]^+$.

[0547] **Стадия D:** К раствору димера со Стадии **C** (37 мг, 0,024 ммоль) в тетрагидрофуране/метаноле (0,5: 0,05 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 М, 24 мкл, 0,07 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, а затем гасили трифторуксусной кислотой (50 мкл) при 0 °C. Смесь концентрировали под вакуумом и

остаток очищали обратно-фазовой хроматографией, что давало ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамид]пиперидин-1-ил)-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид*** **(Пример 123).**

Иллюстративная схема синтеза *N*-ацилсульфонамидных димерных продуктов:

Пример 124: ***N^1,N^{18}-бис([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамид***



[0548] **Стадия A:** Тиоэфирное промежуточное соединение INT-TE6 защищают путем обработки протонной кислотой, такой как трифторуксусная кислота или HCl.

[0549] **Стадия B:** Вторичный амин INT-NA1 защищают в виде трифторацетамида путем обработки этилтрифторацетатом в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин.

[0550] **Стадия C:** Сульфонилхлорид INT-NA3 получают окислительным хлорированием с помощью NCS или газообразного хлора.

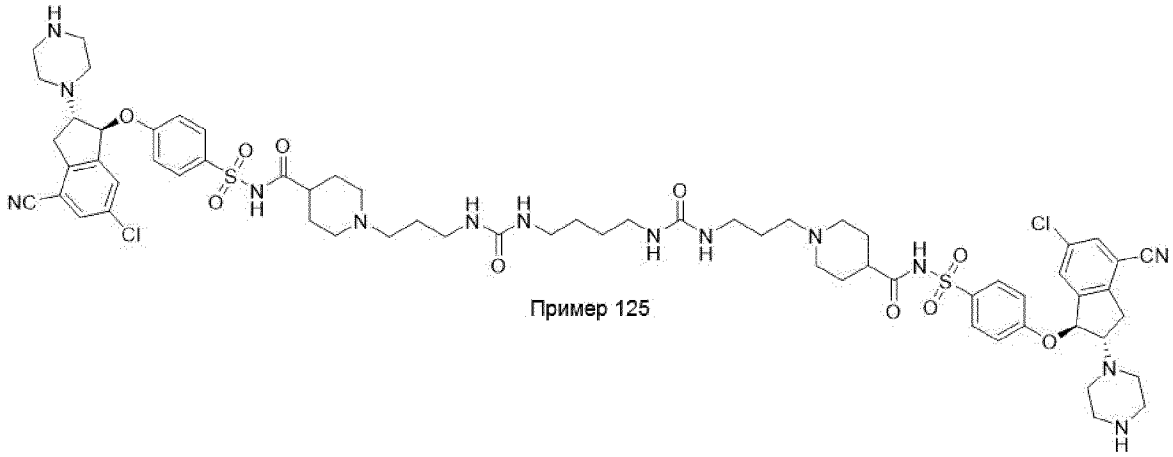
[0551] **Стадия D:** Обработка сульфонилхлорида эквивалентом аммиака посредством добавления аммиака в метаноле или гидроксида аммония дает сульфонамид INT-NA4.

[0552] **Стадия E:** *N*-ацилсульфонамид получают в стандартных условиях сочетания с карбоновой кислотой с использованием реагентов, в том числе EDC, DCC, CDI, HATU и тому подобного, или альтернативно по реакциям с галогенангидридами, всегда в присутствии пригодного основания, такого как триэтиламин или пиридин.

[0553] **Стадия F:** Boc-промежуточное соединение INT-NA5 защищают путем обработки протонной кислотой, такой как трифторуксусная кислота или HCl.

[0554] **Стадия G:** Реакция амина INT-NA5 с бифункциоанльным реагентом, таким как 1,4-диизоцианатобутан, дает димерный продукт, с которого защитные группы удаляют посредством обработки подходящими реагентами (такими как 3 M гидроксид натрия в метаноле), чтобы получить конечный димерный продукт.

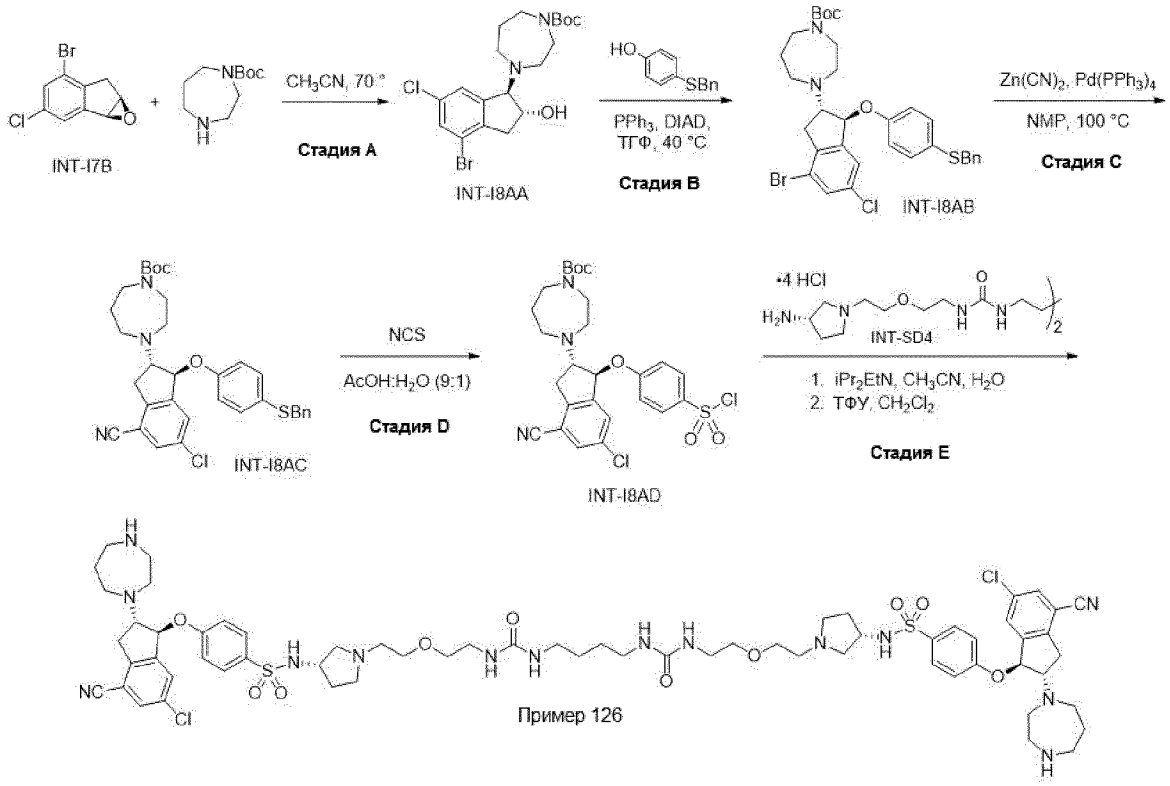
Пример 125: ***N-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-1-[16-(4-[([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)карбамоил]пиперидин-1-ил)-5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадецил]пиперидин-4-карбоксамид***



Пример 125

Иллюстративная схема синтеза пиперазиновых димерных продуктов:

Пример 126: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид***



[0555] **Стадия A:** Как описано ранее в этой работе, эпоксид INT-I7B приводят в контакт с Boc-гомопиперазином в CH_3CN при повышенной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом и очищают на колонке с силикагелем, чтобы получить аминоинданол INT-I8AA.

[0556] **Стадия B:** Аминоинданол INT-I8AA (1 экв.) и тиофенол смешивают в тетрагидрофуране (0,2 М), нагревая до 40 °C. К этой взвеси добавляют PPh_3 (2 экв.) и DIAD (1,5 экв.). По завершении реакции (ЖХМС или ТСХ), полученную смесь концентрируют под вакуумом и очищают на колонке с силикагелем, чтобы получить простой эфир INT-I8AB.

[0557] **Стадия C:** Аминоинданол INT-I8AB (1 экв.), $Zn(CN)_2$ (0,60 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 экв.) и NMP (0,4 М) объединяют при 95 °C. По завершении реакционную взвесь охлаждают и экстрагируют 3 раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывают 3 раза насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают на колонке с силикагелем, что дает 4-циано-замещенный аминоинданол INT-I8AC.

[0558] **Стадия D:** Тиоэфир INT-I8AC (1 экв.) и уксусную кислоту и воду (9:1) объединяют в колбе с последующим добавлением *N*-хлорсукцинимида (NCS, 5 экв.) несколькими порциями. По завершении полученную суспензию концентрируют под

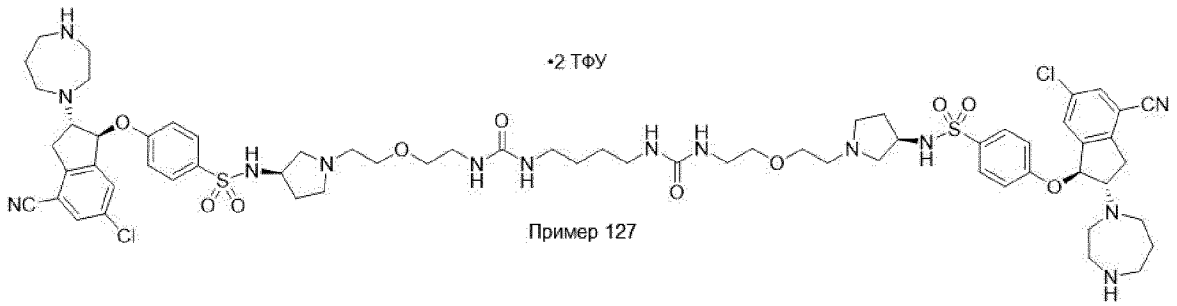
вакуумом и разбавляют H_2O. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом и органические слои объединяют и промывают 3 раза H_2O и 1 раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают на колонке с силикагелем, чтобы получить сульфонилхлорид INT-I8AD.

[0559] **Стадия E:** Аминный димер INT-SD4 суспендируют в CH_3CN и воде (добавленной в нужном количестве для растворимости) с последующим добавлением сульфонилхлорида INT-I8AD и диизопропилэтиламина. Реакционную смесь встряхивают до завершения (что определено с помощью ТСХ или ЖХМС) и концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют CH2Cl2и промывают 2×1 М $NaHSO_4$ и насыщенным водным растворои хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают на колонке с силикагелем, чтобы получить Boc-защищенный димерный продукт. Потом вещество обрабатывают трифторуксусной кислотой в CH_2Cl_2 для удаления защитных групп и полученную смесь очищают обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

[0560] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (13,0% ACN до 36,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 188 мг (69%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1345,65 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,94 (д, *J*=8,6 Гц, 2Н), 7,80 (д, *J*=1,9 Гц, 1Н), 7,51 (д, *J*=1,7 Гц, 1Н), 7,39 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 6,09 (д, *J*=5,9 Гц, 1Н), 4,00 (к, *J*=7,4 Гц, 2Н), 3,78 (т, *J*=4,9 Гц, 2Н), 3,56 (т, *J*=5,3 Гц, 2Н), 3,50-3,36 (м, 2Н), 3,33-3,23 (м, 2Н), 3,20-3,05 (м, 5Н), 2,95 (т, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,37 (с, 1Н), 2,04 (дд, *J*=10,1, 4,0 Гц, 3Н), 1,52 (с, 2Н).

[0561]

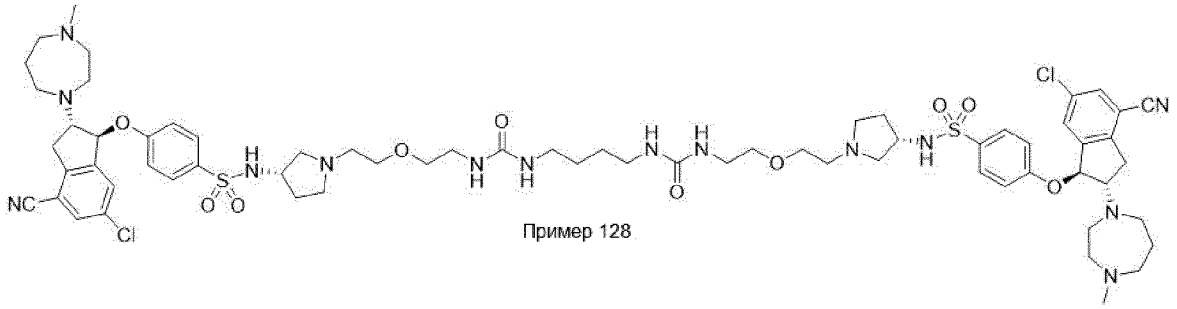
Пример 127: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 127

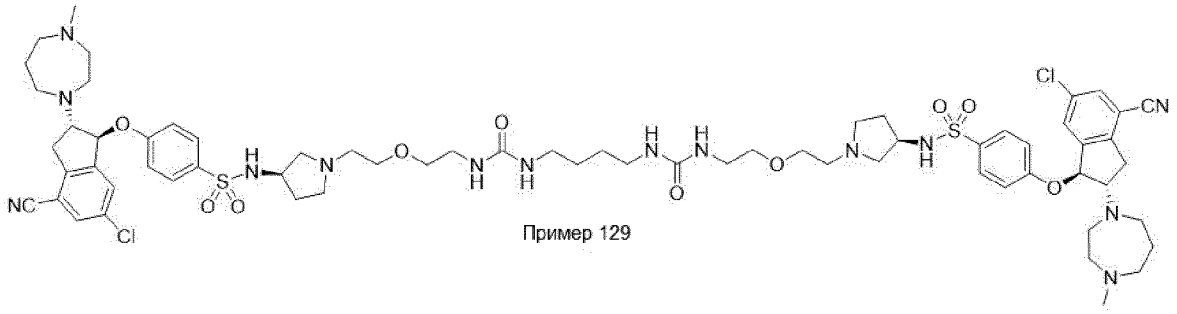
[0562] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 мм *250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (24,0% ACN до 42,0% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 128,3 мг (70%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 1348 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,89 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,75 (д, *J*=1,9 Гц, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,34 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 6,03 (д, *J*=5,8 Гц, 1Н), 4,87-4,77 (м, 1Н), 4,00-3,89 (м, 2Н), 3,73 (т, *J*=4,9 Гц, 2Н), 3,52 (т, *J*=5,2 Гц, 2Н), 3,43-3,31 (м, 3Н), 3,28-3,01 (м, 6Н), 2,89 (т, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,04-1,94 (м, 3Н), 1,47 (с, 2Н).

Пример 128: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид***



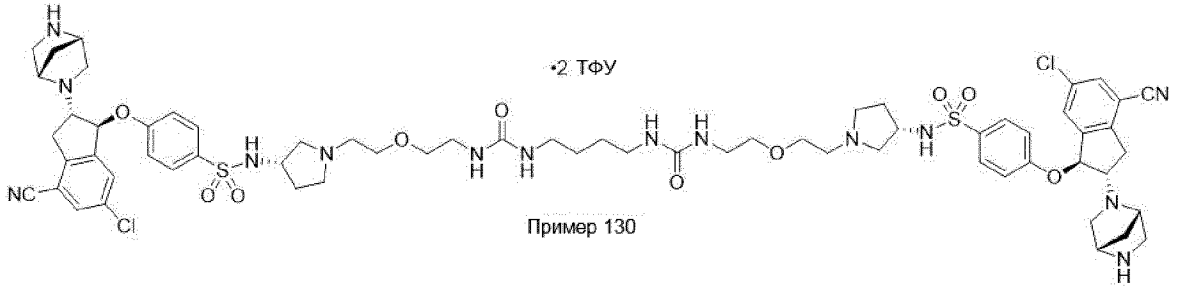
Пример 128

Пример 129: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид***



Пример 129

Пример 130: ***4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***

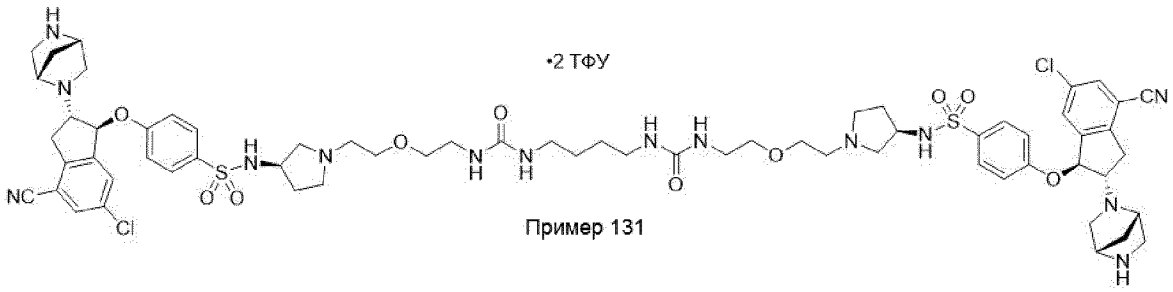


•2 ТФУ

Пример 130

[0563] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 10 мкм, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (23,0% ACN до 41,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 209 мг (51%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1343 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-d^4,400 МГц) δ 7,96-7,88 (м, 4H), 7,76 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,40-7,32 (м, 6H), 6,05 (д, *J*=6,9 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,99 (с, 4H), 3,91-3,80 (м, 4H), 3,75 (т, *J*=5,0 Гц, 6H), 3,64-3,40 (м,14H), 3,21 (дд, *J*=11,5, 2,4 Гц, 6H), 3,15-3,01 (м, 10H), 2,95-2,87 (м, 2H), 2,47-2,07 (м, 4H), 2,01 (с, 2H), 1,85 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 1,49 (с, 4H).

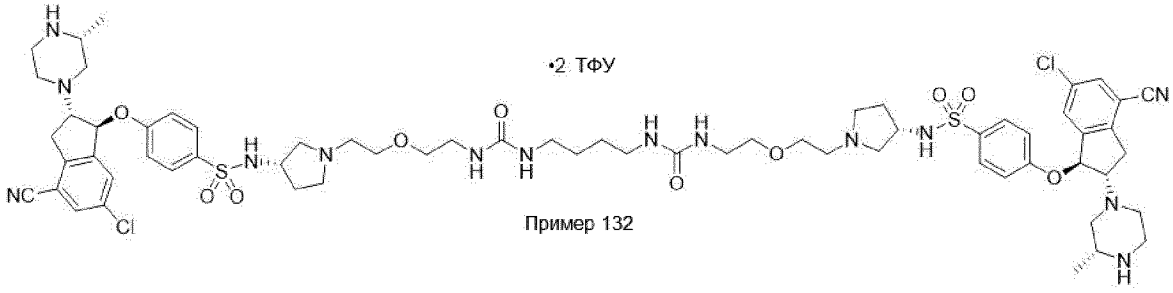
Пример 131: ***4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 131

[0564] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 10 мкм, 19 мм X 250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (23,0% ACN до 41,0% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 288,8 мг (63%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1343 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц,) δ 7,96-7,88 (м, 4Н), 7,77 (д, *J*=1,8 Гц, 2Н), 7,40-7,32 (м, 6Н), 6,06 (д, *J*=6,9 Гц, 2Н), 4,30-4,25 (м, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,93-3,81 (м, 5Н), 3,75 (т, *J*=5,0 Гц, 7Н), 3,65-3,36 (м, 16Н), 3,21 (дд, *J*=11,6, 2,4 Гц, 4Н), 3,15-3. 01 (м, 10Н), 2,97-2,89 (м, 2Н), 2,49-2,06 (м, 4Н), 2,00 (с, 2Н), 1,86 (д, *J*=11,3 Гц, 2Н), 1,49 (с, 4Н).

Пример 132: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***

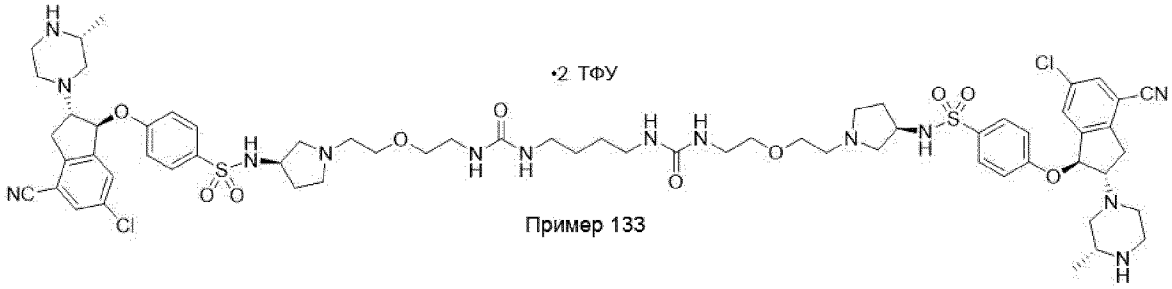


Пример 132

[0565] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (12% ACN до 38% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 180,1 мг (59%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1347,7 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,93-7,83 (м, 4Н), 7,75 (д, *J*=1,9 Гц, 2Н), 7,43 (д, *J*=1,8 Гц, 2Н), 7,38-7,29 (м, 4Н), 6,12-6,03 (м,

2H), 3,96 (с, 2H), 3,74 (к, *J*=6,6, 5,1 Гц, 10H), 3,51 (т, *J*=5,2 Гц, 4H), 3,43-3,27 (м, 16H), 3,19-2,97 (м, 15H), 2,63 (т, *J*=10,8 Гц, 2H), 2,41-2,27 (м, 3H), 2,00 (с, 1H), 1. 47 (с, 4H), 1,27 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

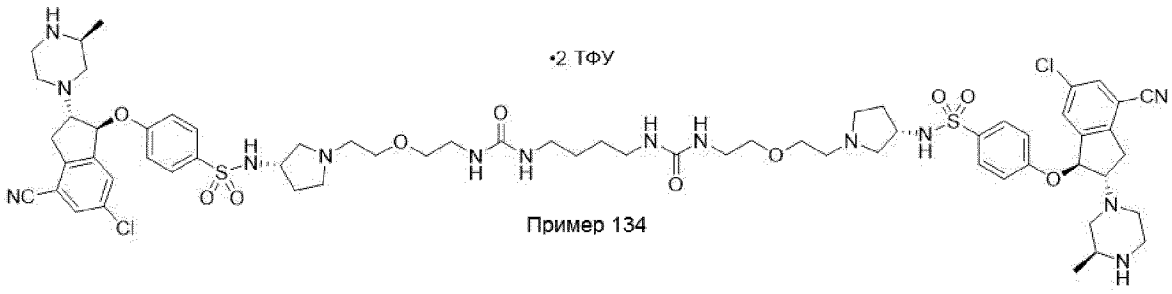
Пример 133: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамил; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 133

[0566] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (25% ACN до 40% за 9 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 218,9 мг (54%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1348 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,88 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 7,75 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 4H), 6,08 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,74 (к, *J*=6,8, 5,2 Гц, 8H), 3,51 (т, *J*=5,2 Гц, 7H), 3,43-3,27 (м, 10H), 3,19-2,97 (м, 21H), 2,63 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,34 (дд, *J*=12,6, 10,2 Гц, 2H), 2,00 (с, 0H), 1,47 (с, 4H), 1,27 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

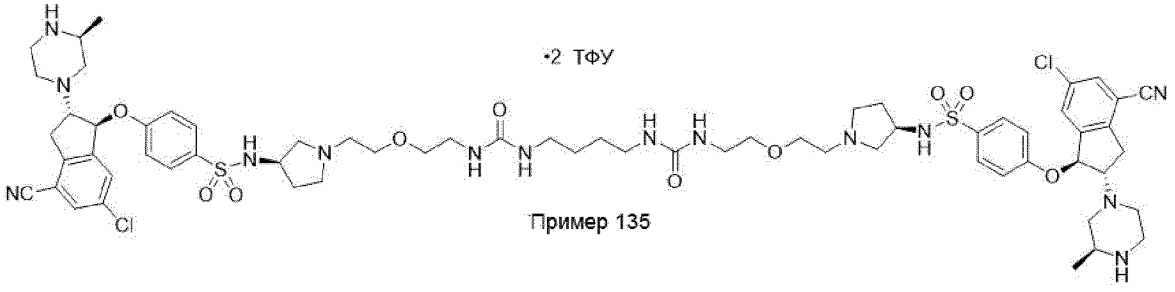
Пример 134: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 134

[0567] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (12,0% ACN до 38,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 257,5 мг (51%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1346 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,97-7,89 (м, 4Н), 7,80 (д, *J*=1,8 Гц, 2Н), 7,53-7,48 (м, 2Н), 7,42-7,34 (м, 4Н), 6,10 (д, *J*=5,9 Гц, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 3,86-3,71 (м, 10Н), 3,56 (т, *J*=5,3 Гц, 5Н), 3,50 -3,40 (м, 15Н), 3,24-3,05 (м, 14Н), 2,67-2,56 (м, 2Н), 2,49 (дд, *J*=12,8, 10,2 Гц, 2Н), 2,36 (с, 2Н), 2,02 (с, 2Н), 1,52 (с, 4Н), 1,29 (д, *J*=6,6 Гц, 6Н).

Пример 135: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(S)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамил; бис(трифторуксусная кислота)***

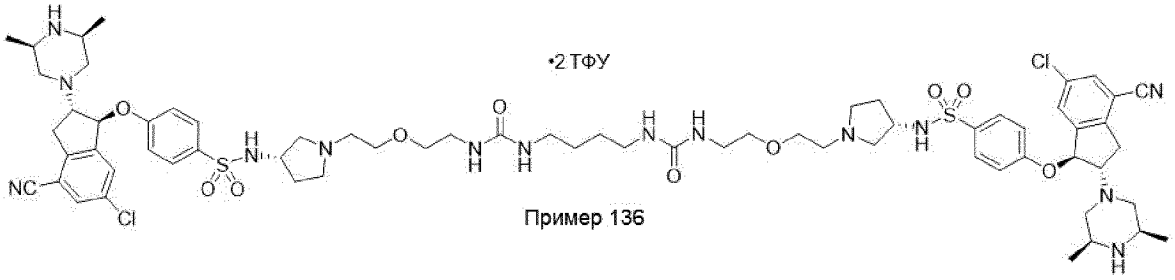


Пример 135

[0568] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (25,0% ACN до 43,0% за 9 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 226,5 мг (44%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1346 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,97-7,89 (м, 4Н), 7,80 (д, *J*=1,9 Гц, 2Н), 7,53-7,48 (м, 2Н), 7,42-7,34 (м, 4Н), 6,10 (д, *J*=5,9 Гц, 2Н), 4,01

(с, 2H), 3,86-3,74 (м, 10H), 3,56 (т, *J*=5,3 Гц, 4H), 3,44-3,34 (м, 16H), 3,24-3,06 (м, 14H), 2,68-2,56 (м, 2H), 2,54-2,43 (м, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,51 (д, *J*=5,9 Гц, 4H), 1,29 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

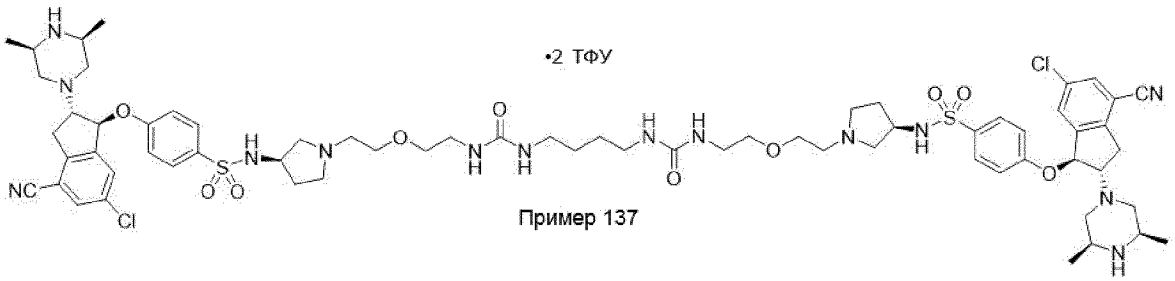
Пример 136: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 136

[0569] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная колонка XBridge C18 OBD, 10 мкм, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (25% ACN до 43% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате получали 254 мг (84%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1376 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,88 (д, *J*=8,7 Гц, 4H), 7,76 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,33 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 6,07 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,74 (дт, *J*=9,6, 5,6 Гц, 10H), 3,51 (т, *J*=5,2 Гц, 4H), 3,41-3,28 (м, 14H), 3,20-3,07 (м, 12H), 2,30 (дт, *J*=28,3, 11,9 Гц, 5H), 1,99 (с, 3H), 1,47 (с, 4H), 1,25 (дд, *J*=9,3, 6,6 Гц, 13H).

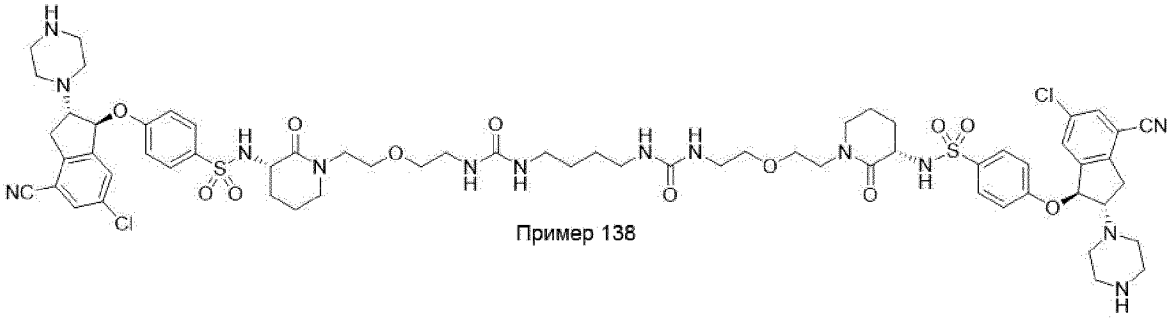
Пример 137: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид; бис(трифторуксусная кислота)***



Пример 137

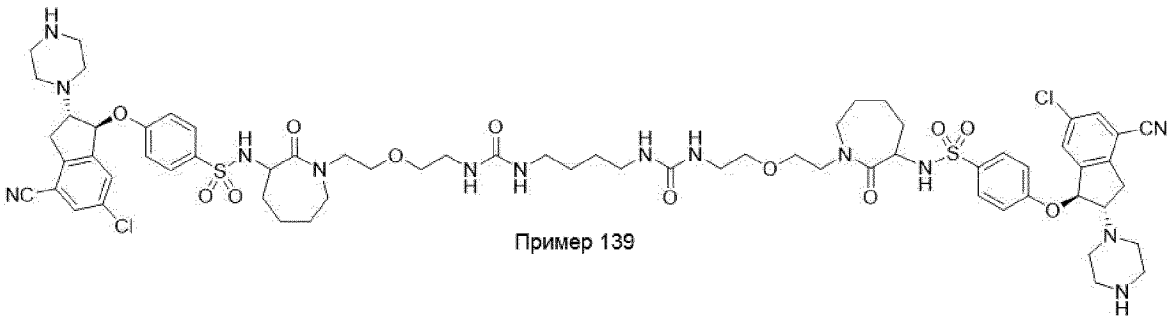
[0570] Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (13% ACN до 40% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. В результате получали 171 мг (42%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 1375,6 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 300 МГц) δ 7,88 (д, *J*=8,7 Гц, 4Н), 7,76 (д, *J*=1,8 Гц, 2Н), 7,46 (д, *J*=1,8 Гц, 2Н), 7,38-7,29 (м, 4Н), 6,07 (д, *J*=5,9 Гц, 2Н), 3,96 (с, 2Н), 3,74 (дт, *J*=9,9, 5,6 Гц, 10Н), 3,51 (т, *J*=5,2 Гц, 5Н), 3,41-3,28 (м, 13Н), 3,20-3,06 (м, 13Н), 2,30 (дт, *J*=27,3, 11,9 Гц, 6Н), 1,97 (с, 2Н), 1,48 (д, *J*=5,3 Гц, 4Н), 1,25 (дд, *J*=9,7, 6,6 Гц, 13Н).

<u>Пример 138</u>: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-2-оксопиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)-2-оксопиперидин-3-ил]бензолсульфонамид***



Пример 138

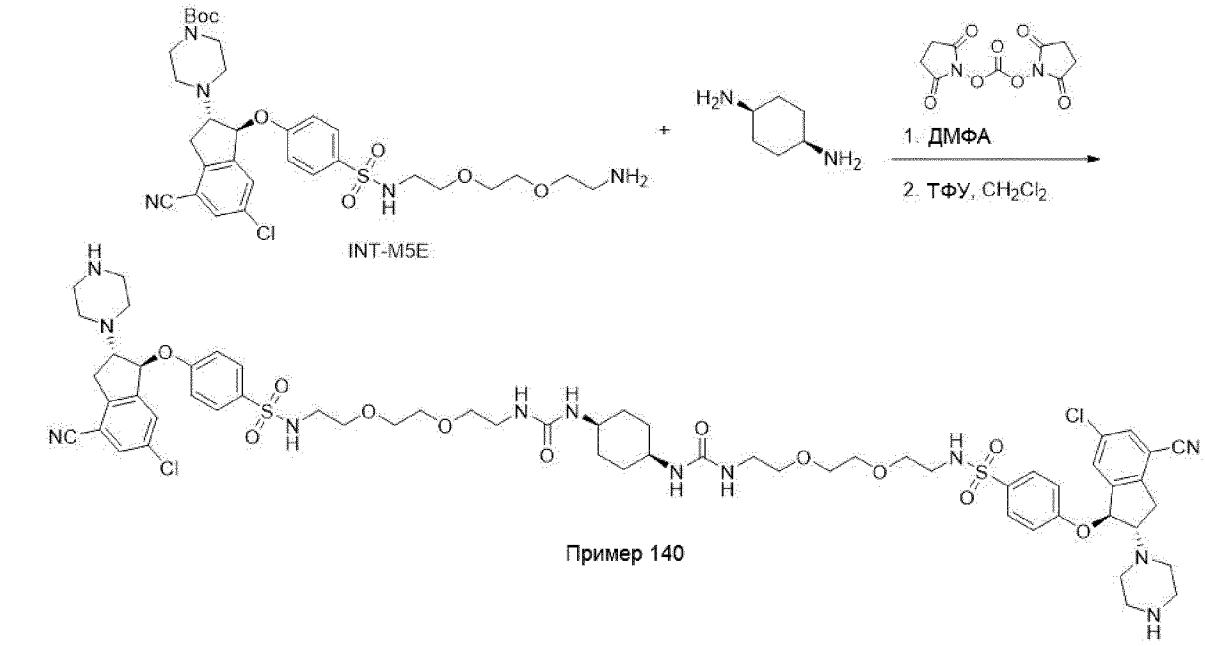
<u>Пример 139</u>: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[1-(20-[3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-2-оксоазепан-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)-2-оксоазепан-3-ил]бензолсульфонамид***



Пример 139

Схема синтеза димерных продуктов с циклогексильным ядром:

Пример 140: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[2-(2-[2-(3-[(1s,4s)-4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)этокси]этокси)этил]уреидо)циклогексил]уреидо)этокси]этокси)этил]бензолсульфонамид***



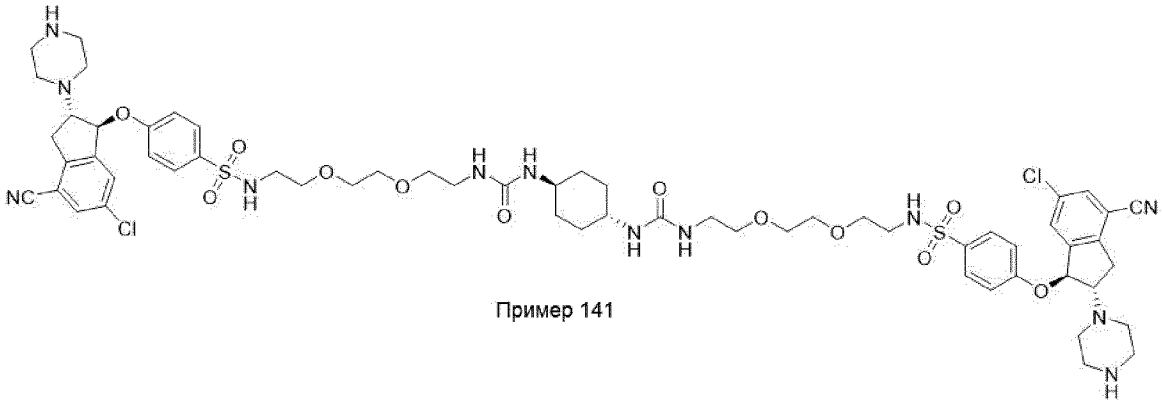
Пример 140

[0571] **Стадия 1:** Амин INT-M5E обрабатывают дисукцинимидилкарбонатом (DSC) или подобным активирующим агентом (другие включают в себя 1,1'-карбонилдиимидазол, *п*-нитрофенилхлороформиат и т. д.) в ДМФА с последующим добавлением желаемого диамина, при этом показан (1*s*,4*s*)-циклогексан-1,4-диамин. Бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (85 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и трет-бутил-4-((1S,2S)-2-(4-(N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)сульфамоил)фенокси)-4-хлор-6-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,3 ммоль) перемешивали в ДМФА (1 мл) в течение 1,5 часов до добавления раствора (1s,4s)-циклогексан-1,4-диамина (15,5 мг, 0,135 ммоль, 0,45 экв.) в ДМФА (0,2 мл). Смесь перемешивали в

течение 2 ч при 60 °C. ЖХМС показала значительное количество побочного продукта мономочевины, пример 155. ДМФА удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 4:1 MeCN: H2O, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH3CN (25,0% CH3CN до 80,0% за 60 мин); детектор, УФ 214 нм. Элюированный продукт ~ 62% MeCN. Boc-защищенный циклогексильный диаминный продукт: 143 мг (61%); ЖХМС: время удерживания 3,3 мин. МС (m/z): [M/2+H]+ 747,4. С продукта снимали защиту на следующей стадии.

[0572] **Стадия 2:** С продукта снимали защиту в кислотных условиях, что давало Пример 140. ЖХМС: время удерживания 2,40 мин., $[M/2+H]^+$ 647,3. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,86 (д, *J*=9,0 Гц, 4H), 7,76 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,45 (д, *J*=1,2 Гц, 2H), 7,31 (д, *J*=9,0 Гц, 4H), 6,06 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,62-3,44 (м, 22H), 3,33 (с, 3H), 3,22 (т, *J*=5,1 Гц, 8H), 3,05 (т, *J*=5,5 Гц, 4H), 2,85 (д, *J*=14,3 Гц, 5H), 1,70-1,46 (м, 4H)

Пример 141: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[2-(2-[2-(3-[(1r,4r)-4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)этокси]этокси)этил]уреидо)циклогексил]уреидо)этокси]этокси)этил]бензолсульфонамид***

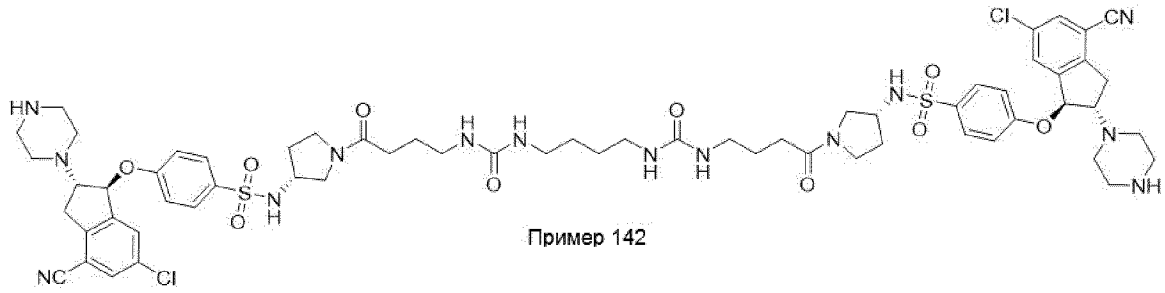


Пример 141

Целевое соединение получали из (1*r*,4*r*)-циклогесан-1,4-диамина и INT-M5E в соответствии с методикой получения Примера 140. ЖХМС: время удерживания 2,37 мин. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 647,3. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,91-7,82 (м, 4H), 7,76 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,46 (д, *J*=1,2 Гц, 2H), 7,38-7,23 (м, 4H), 6,07 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,80-3,66 (м, 2H), 3,61-3,44 (м, 18H), 3,36 (дд, *J*=16,7, 8,0 Гц, 4H), 3,24 (дт, *J*=15,3, 5,4 Гц, 13H), 3,12 (дд,

J=16,6, 8,1 Гц, 2H), 3,05 (т, *J*=5,5 Гц, 4H), 2,86 (кд, *J*=13,0, 7,9 Гц, 8H), 1,88 (д, *J*=6,3 Гц, 4H), 1,21 (дд, *J*=10,9, 9,2 Гц, 4H).

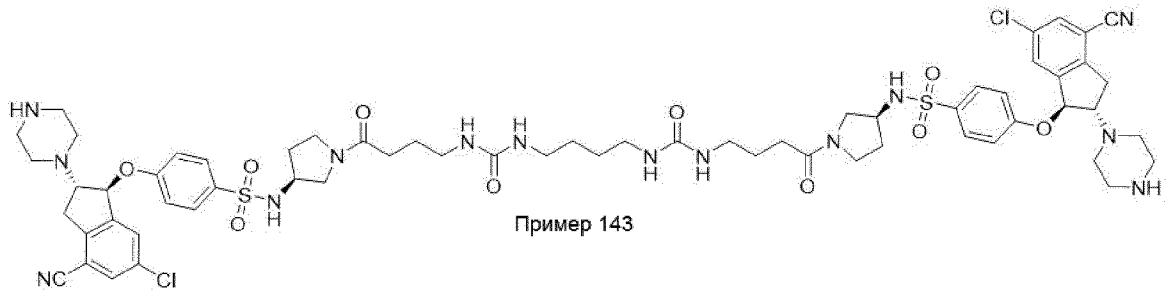
Пример 142: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид***



Пример 142

[0573] Целевое соединение получают в соответствии с последовательностью, используемой для получения Примера 116, но исходя из Boc-4-аминобутановой кислоты и 1-Boc-(*R*)-3-аминопирролидина.

Пример 143: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид***

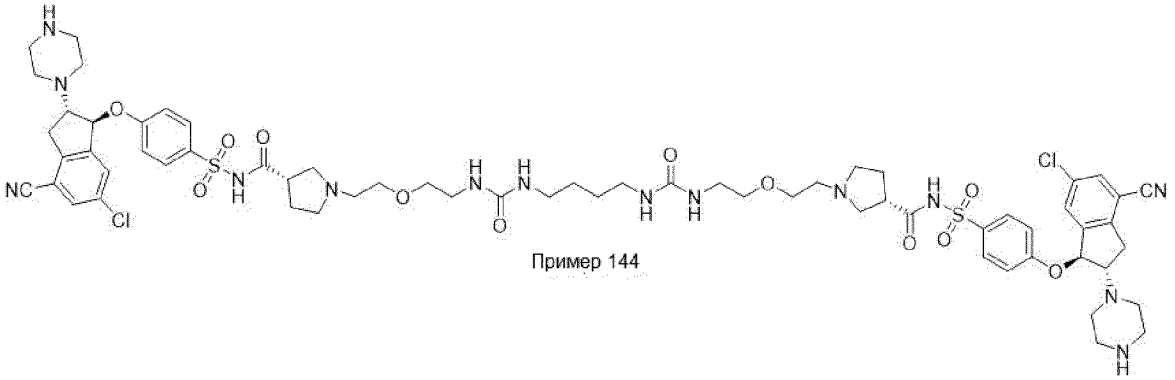


Пример 143

[0574] Целевое соединение получают в соответствии с последовательностью, используемой для получения Примера 116, но исходя из Boc-4-аминобутановой кислоты и 1-Boc-(*S*)-3-аминопирролидина.

Пример 144: ***(S)-N-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-1-(20-[(S)-3-[([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-***

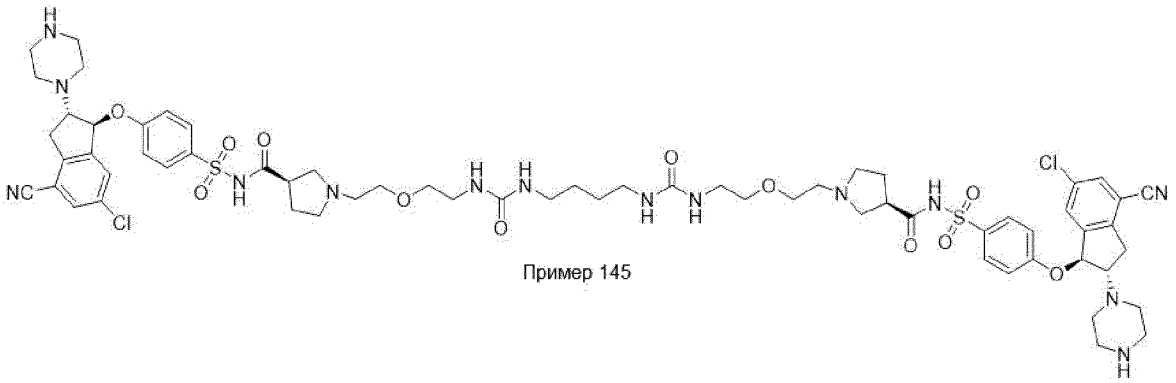
ил]окси)фенил]сульфонил)карбамоил]пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-карбоксамид



Пример 144

[0575] Целевое соединение получали по методике, представленной для Примера 124, исходя из *N*-Boc-L-бета-пролина. МС (*m/z*): 687,3 $[M/2+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 8,12-7,98 (м, 4H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,41-7,28 (м, 4H), 6,12-6,06 (м, 2H), 3,76 (с, 9H), 3,59-3,50 (м, 6H), 3,25 (с, 14H), 3,19-3,07 (м, 9H), 2,96-2,74 (м, 9H), 1,57-1,43 (м, 4H).

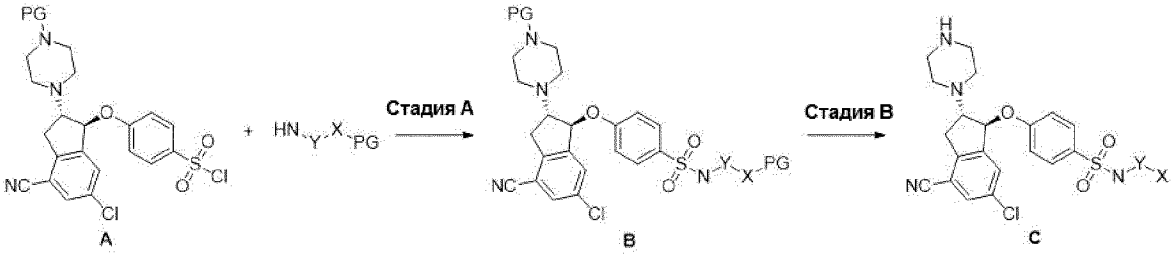
Пример 145: ***(R)-N-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-1-(20-[(R)-3-[([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)карбамоил]пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-карбоксамид***



Пример 145

[0576] Целевое соединение получали по методике, представленной для Примера 124, исходя из *N*-Boc-D-бета-пролина.

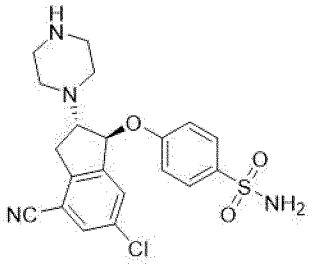
Схема синтеза мономерных продуктов



[0577] «Мономерные» конечные продукты описаны ранее в этой работе или получены снятием защиты (если необходимо) с аналогов, таких как ряд соединений INT-M2. Дополнительно, «мономеры» получают в соответствии со стадиями, перечисленными в вышеуказанных схемах, исходя из сульфонилхлорида **A**, получаемого окислительным хлорированием, как ранее описано в этой работе. Эти вещества **A** приводят в контакт с любыми коммерческими или синтетическими аминами (первичными или вторичными), в том числе соединениями с защитными группами PG, в присутствии таких оснований, как триэтиламин, пиридин или карбонаты металлов. С продуктов сульфонамидов **B** снимают защиту, если необходимо, для получения «мономерных» продуктов структуры C.

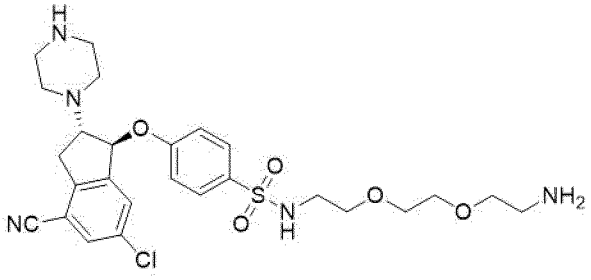
[0578] Следующий пример продуктов может быть также получен с использованием синтетических путей, описанных в данном документе.

Пример 146: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид***



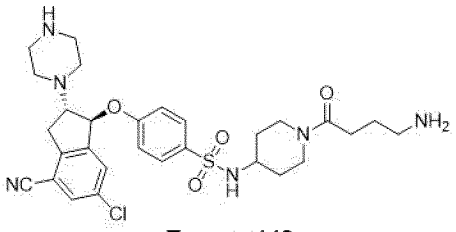
Пример 146

Пример 147: ***N*-(2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил)-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид**



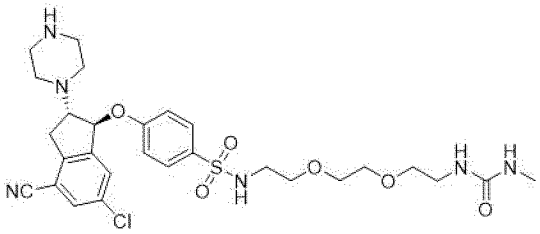
Пример 147

Пример 148: ***N-[1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил]-4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамид***



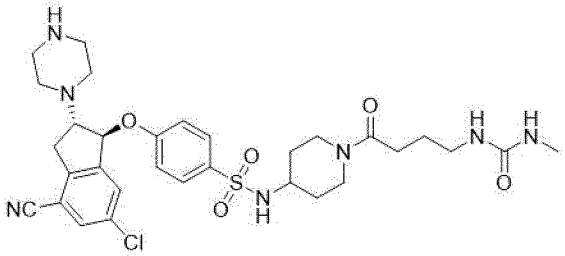
Пример 148

Пример 149: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-(3-оксо-7,10-диокса-2,4-диазадодекан-12-ил)бензолсульфонамид*



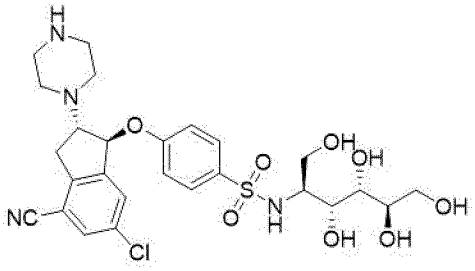
Пример 149

Пример 150: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-(1-[4-(3-метилуреидо)бутаноил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид*



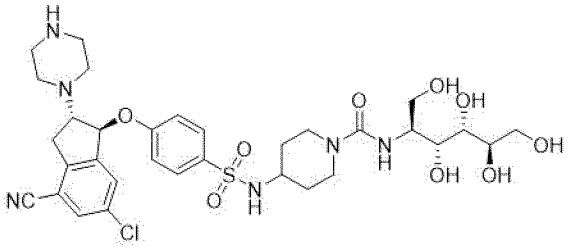
Пример 150

Пример 151: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-пентагидроксигесан-2-ил]бензолсульфонамид*



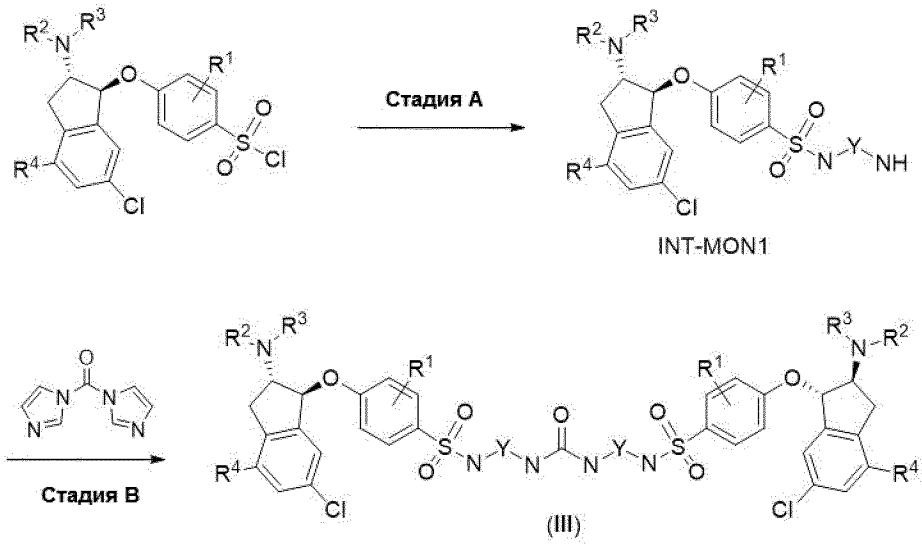
Пример 151

Пример 152: *4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]пиперидин-1-карбоксамид*



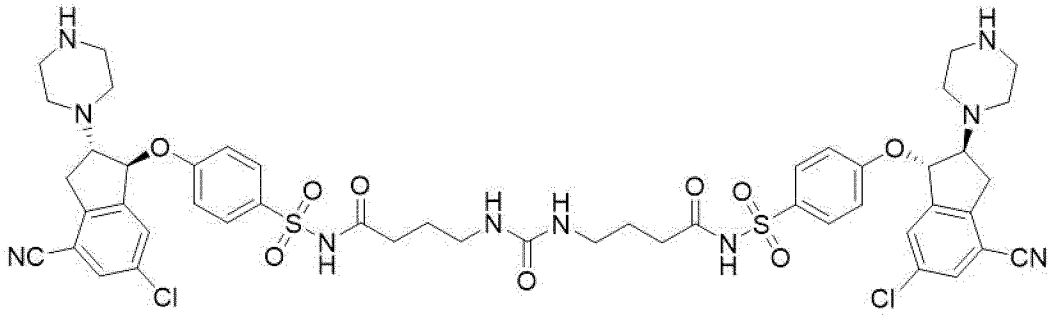
Пример 152

Другие синтетические схемы



[0579] В соответствии с Общей схемой синтеза соединений структуры (**III**), разработанные структуры, такие как INT-MON1, «мономеры», димеризуют в симметричную мочевину (**III**) по реакции с 1,1'-карбонилдиимидазолом или *п*-нитрофенилхлорформиатом или тому подобным. Через эту стадию получают такие соединения, как Пример 153-155.

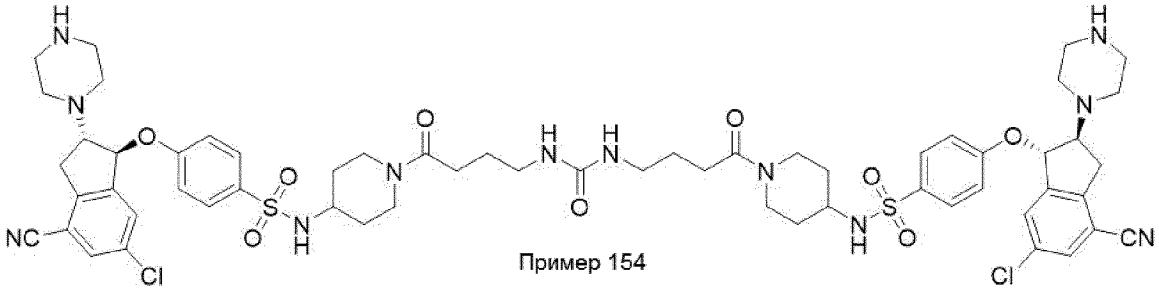
Пример 153: ***4-(3-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-4-оксобутил]уреидо)-N-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)бутанамид***



Пример 153

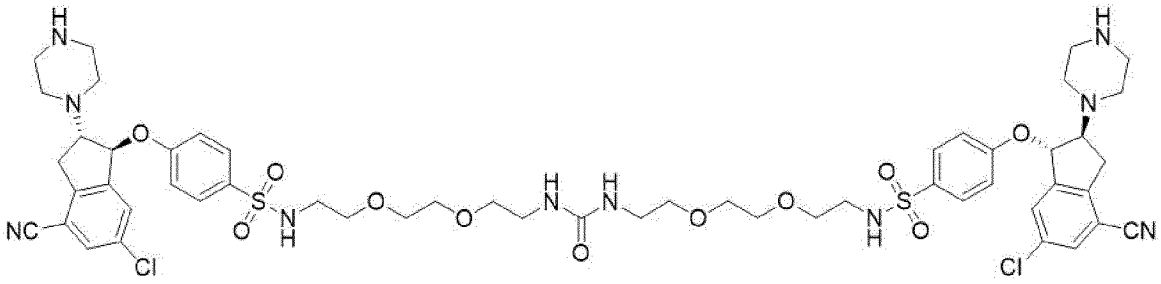
Пример 154: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1S,2S)-***

6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил)уреидо]бутаноил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид



Пример 154

Пример 155: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил]бензолсульфонамид***



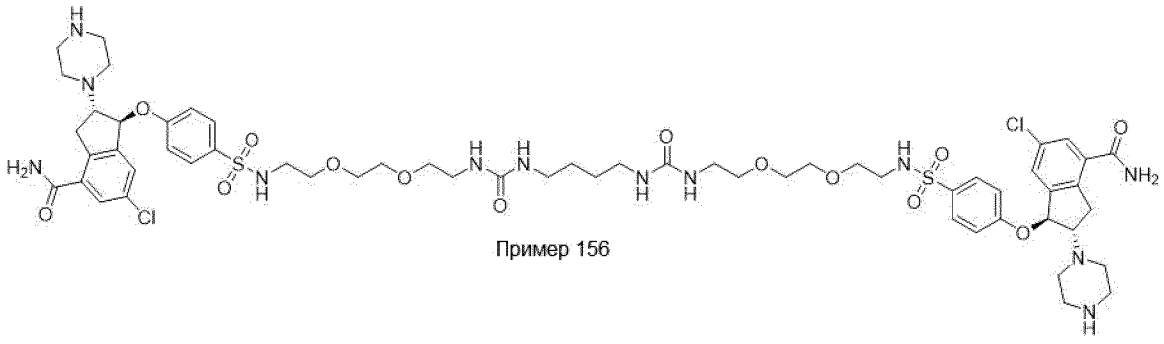
Пример 155

Стадия А: Бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (85 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и трет-бутил-4-((1S,2S)-2-(4-(N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)сульфамоил)фенокси)-4-хлор-6-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,3 ммоль) перемешивали в ДМФА (1 мл) в течение 1,5 часов до добавления раствора (1s,4s)-циклогексан-1,4-диамина (15,5 мг, 0,135 ммоль, 0,45 экв.) в ДМФА (0,2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °C. ЖХМС показала значительное количество побочного продукта мономочевины, пример 155. ДМФА удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 4:1 MeCN: H2O, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH3CN (25,0% CH3CN до 80,0% за 60 мин); детектор, УФ 214 нм. Элюированный продукт ~ 62% MeCN. Циклогексильный диаминный продукт: 143 мг (61%); ЖХМС: время удерживания 3,3 мин. МС (m/z): [M/2+H]+ 747,4. Продукт симметричная мочевина: 47 мг (22%); ЖХМС: время удерживания 3,4

мин. МС (m/z): [M/2+H]+ 677,3. С каждого из продуктов снимали защиту на следующей стадии.

Стадия B: Иллюстративная методика (Пример 155): ТФУ (150 мкл, 1,95 ммоль, 69 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-4-((1S,2S)-1-(4-(N-(19-((4-(((1S,2S)-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил)сульфамоил)фенокси)-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов (завершение по ЖХМС). Летучие соединения удаляли под вакуумом и остаток растворяли в 4: 1 MeCN: H2O и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH3CN (25,0% CH3CN до 60,0% за 50 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при 50% MeCN, 25 мг (55%) собирали как Пример 155 в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 2,40 мин. МС: $[M/2+H]^+$ 577,3. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц)7,86 (д, *J*=9,0 Гц, 4H), 7,76 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,31 (д, *J*=9,0 Гц, 4H), 6,08-6,04 (м, 2H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,61-3,43 (м, 21H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,27 (с, 4H), 3,22 (т, *J*=5,2 Гц, 10H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,05 (с, 5H), 2,93-2,77 (м, 8H).

Пример 156: ***4-([(1S,2S)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид***

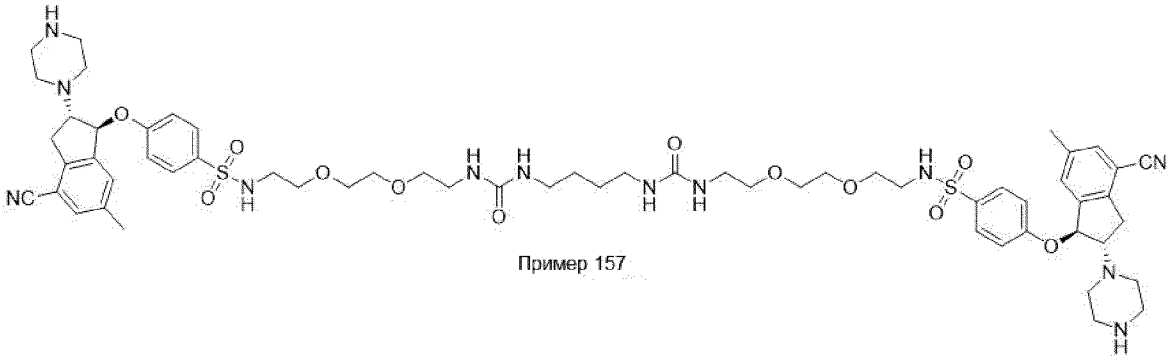


Пример 156

[0580] Целевое соединение получают посредством контролируемого гидролиза Примера 41 с использованием или протонных кислот, включая серную кислоту или хлороводород, или водных оснований, таких как гидроксид натрия.

Пример 157: ***4-([(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4-циано-6-***

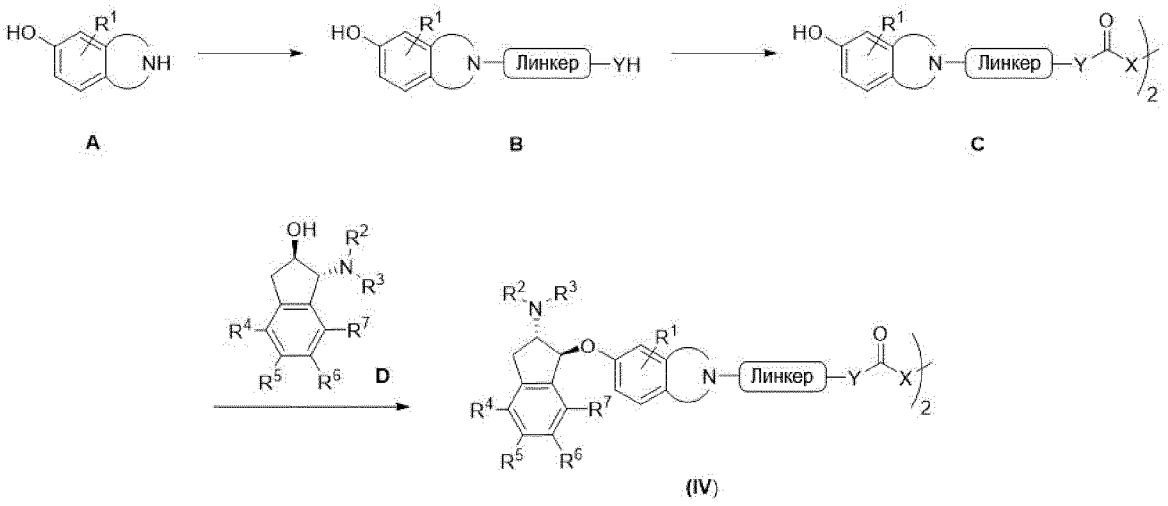
метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид



Пример 157

[0581] Целевое соединение получают по тем же методикам, что дают Пример 41, исходя из 4-метил-2-бромбензальдегида или подобного подходящего исходного вещества.

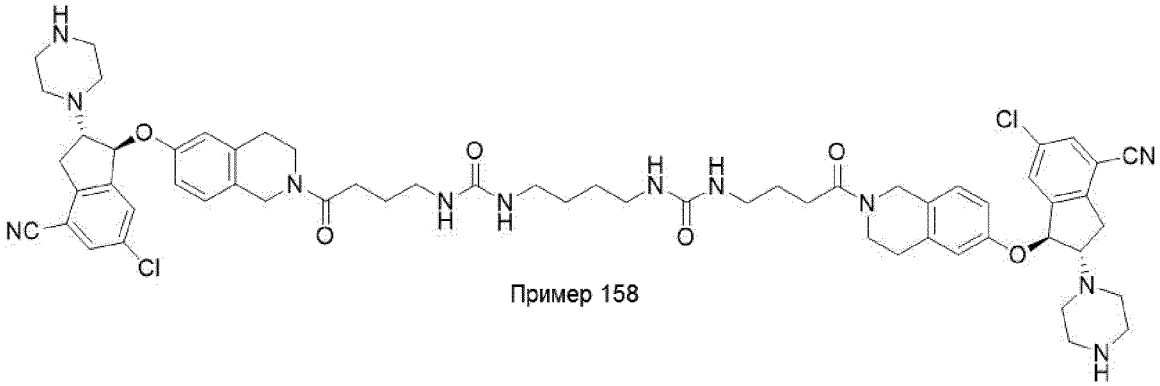
Схема синтеза бициклических аналогов:



[0582] В соответствии с Общей схемой синтеза бициклических аналогов соединения структуры (**IV**) получают из таких исходных веществ, как фенол **A.** С защитой фенольного кислорода или без нее, соединения **B** получают посредством алкилирования или ацилирования пригодным реагентом, таким как алкилгалогениды, карбоновые кислоты, изоцианаты и т. д. с использованием оснований или агентов реакции сочетания, известных специалистам в данной области техники. Затем линкер соединения **B**, содержащий реакционноспособный или маскированный заместитель Y, приводят в контакт с бифункциональным реагентом, таким как 1,4-диизоцианатобутан или тому подобное, для получения димера **C.** Соединения структуры (**IV**) получают путем сочетания **C** с **D** в условиях реакции Мицунобу с диазокарбоксилатными реагентами

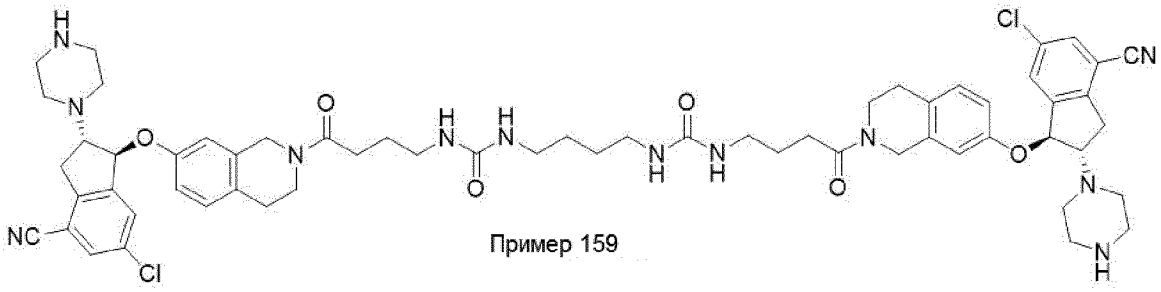
(DEAD, DIAD и т. д.) и трифенилфосфином или посредством мезилирования/замещения в присутствии основания.

Пример 158: *1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-4-оксобутил)мочевина]*



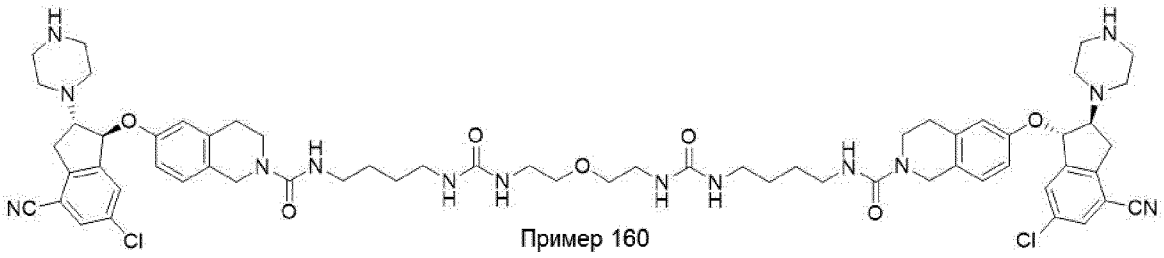
Пример 158

Пример 159: *1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-4-оксобутил)мочевина]*



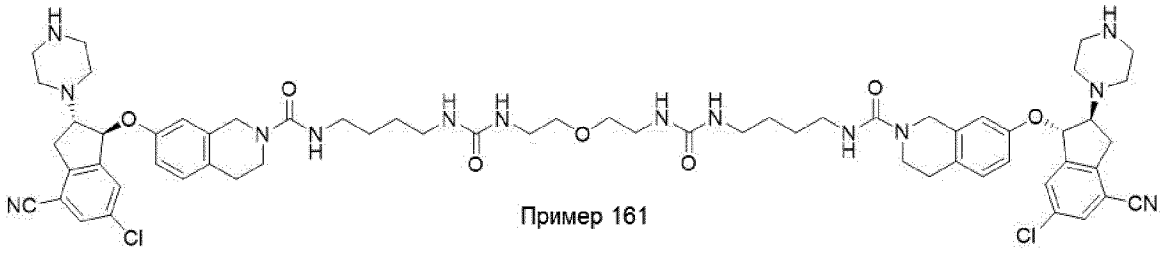
Пример 159

Пример 160: *N,N'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид]*



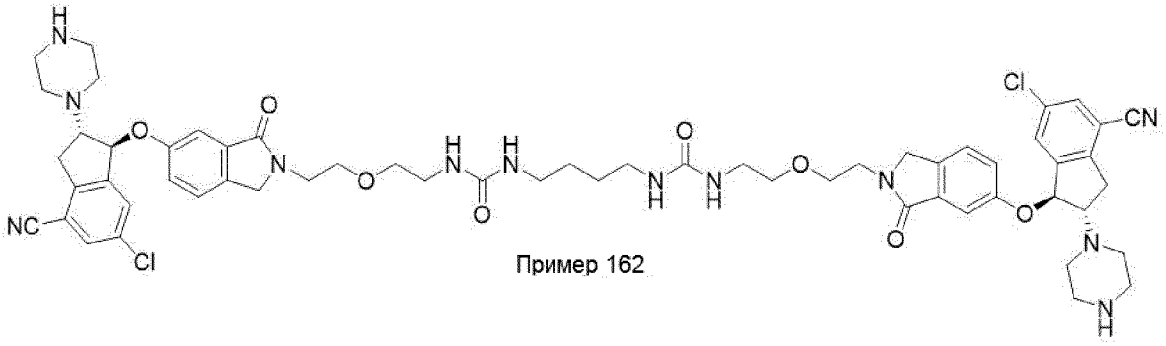
Пример 160

Пример 161: N,N'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[7-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид]



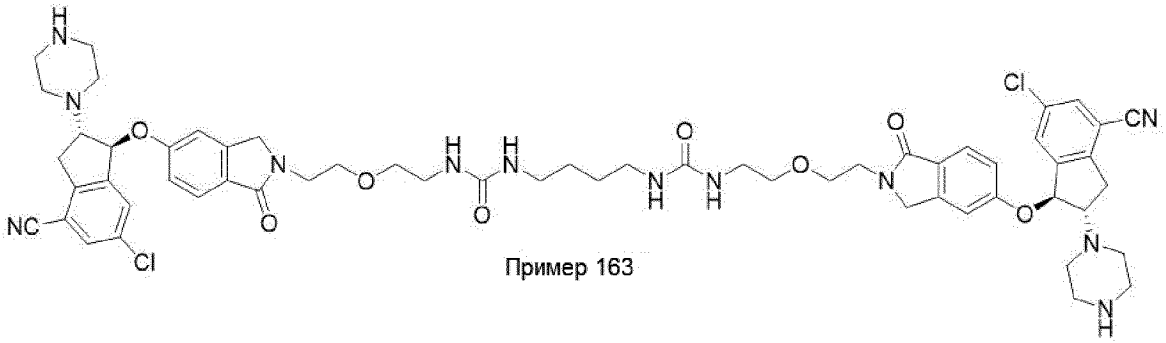
Пример 161

Пример 162: *1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевина)*



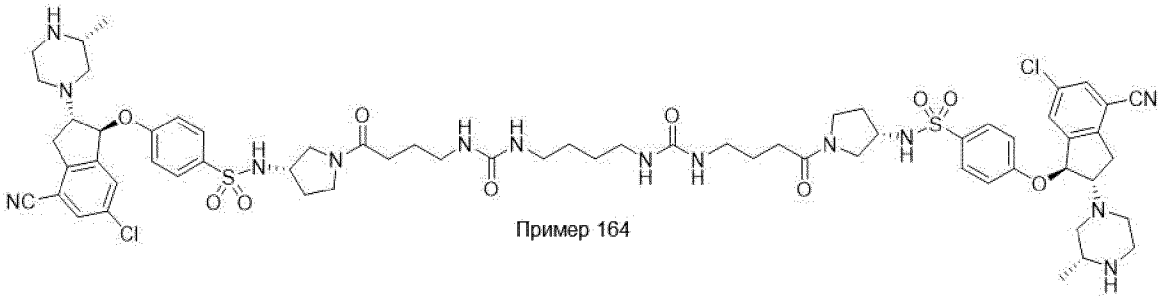
Пример 162

Пример 163: *1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевина)*



Пример 163

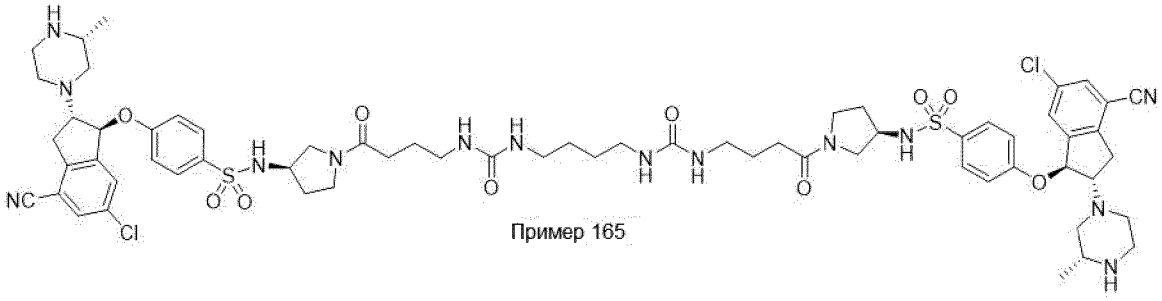
Пример 164: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид*



Пример 164

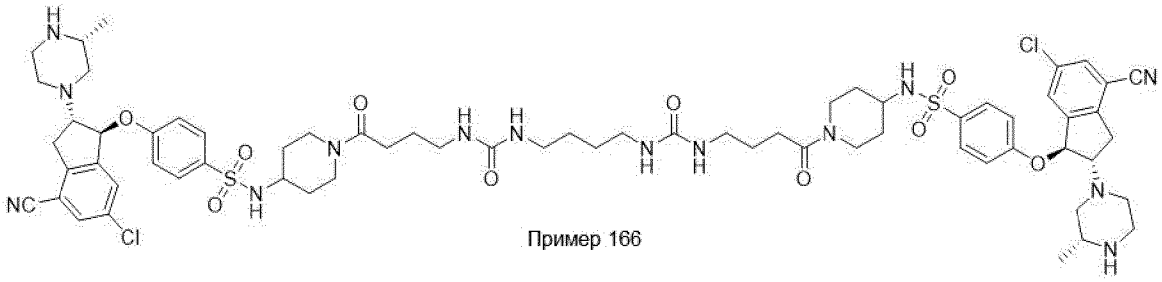
Пример 165: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-*

1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид



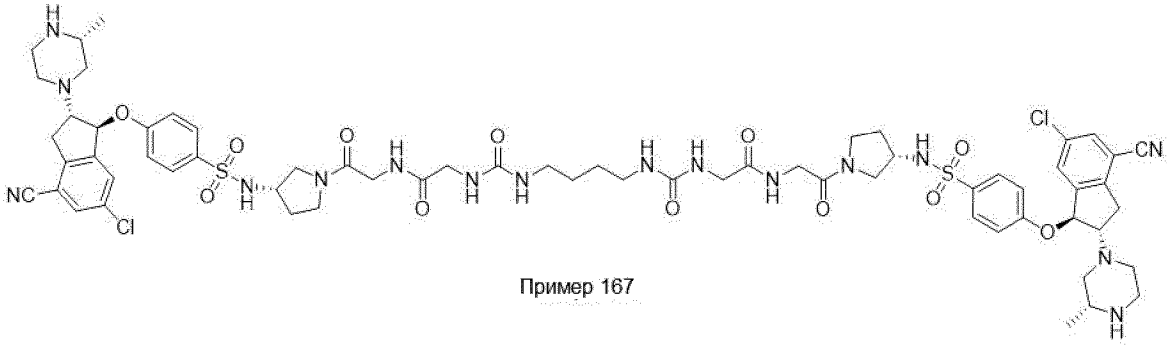
Пример 165

Пример 166: *4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид*



Пример 166

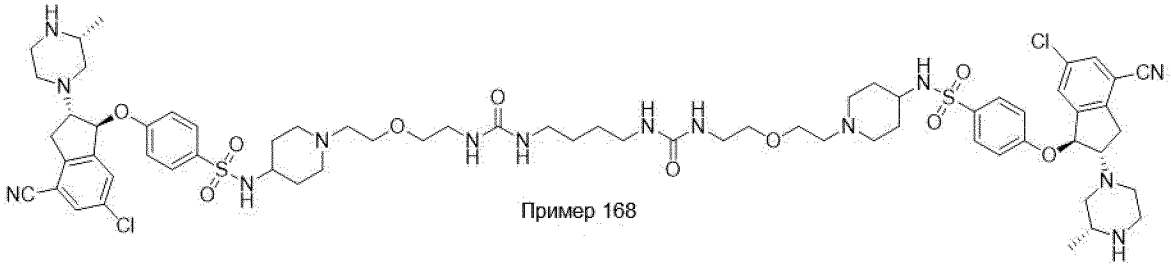
Пример 167: N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид



Пример 167

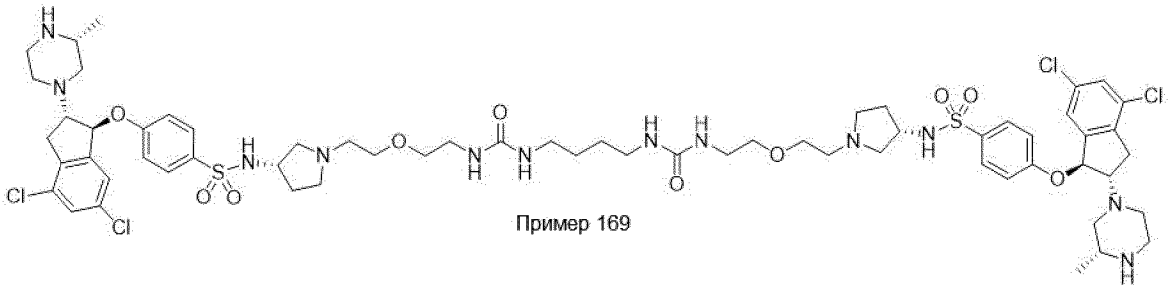
Пример 168: 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-

ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид



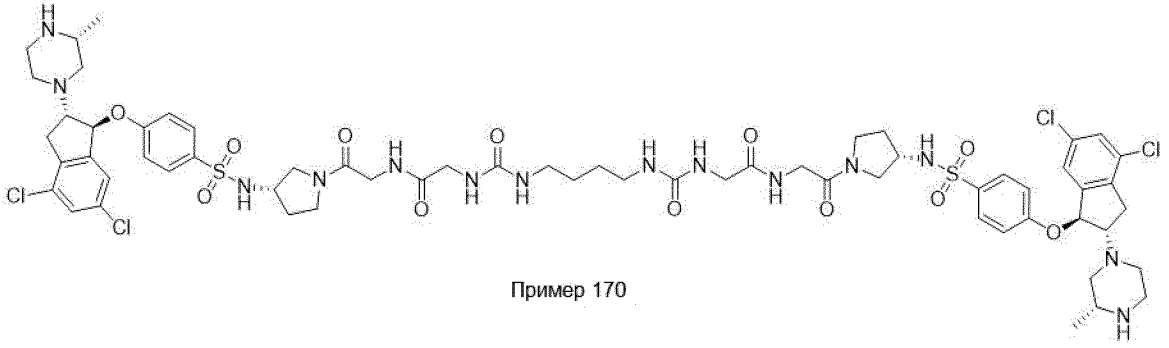
Пример 168

Пример 169: 4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид



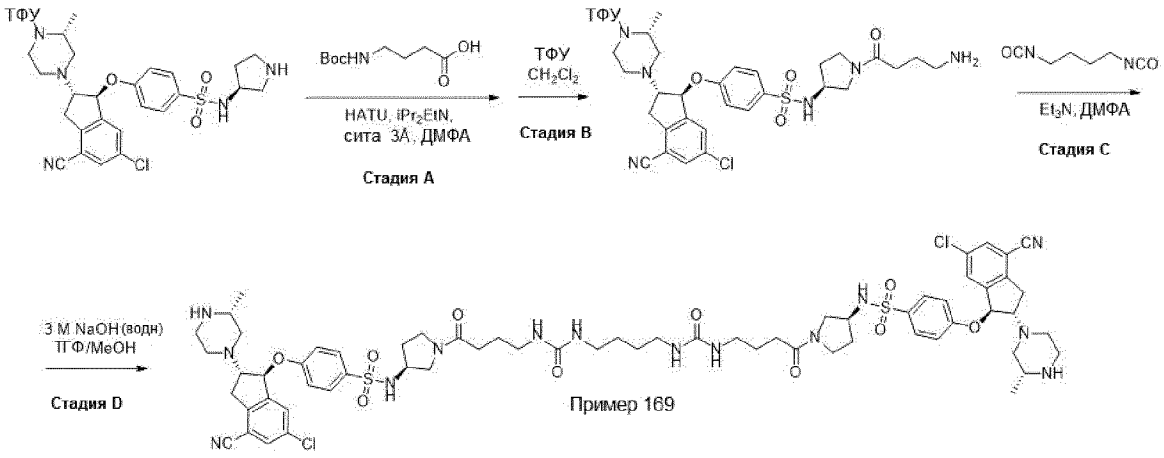
Пример 169

Пример 170: N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид



Пример 170

Пример 171: 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(18-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид



Стадия А: 4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)-*N*-((*S*)-пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид (полученный по методикам, аналогичным INT-SLC5, 200 мг, 0,33 ммоль), 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бутановую кислоту (100 мг, 0,49 ммоль, 1,5 экв.), HATU (247 мг, 0,65 ммоль, 2 экв.) и измельченные молекулярные сита (3Å) суспендировали в диметилформамиде (1,0 мл), затем при комнатной температуре добавляли диизопропилэтиламин (226 мкл, 1,3 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, в этот момент реакция была завершена в соответствии с ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с ДХМ: MeOH от 0 до 8%. Продукт, который элюируется при ~6% MeOH; 250 мг (97%) собирали в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: время удерживания 4,06 минут. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 797,2.

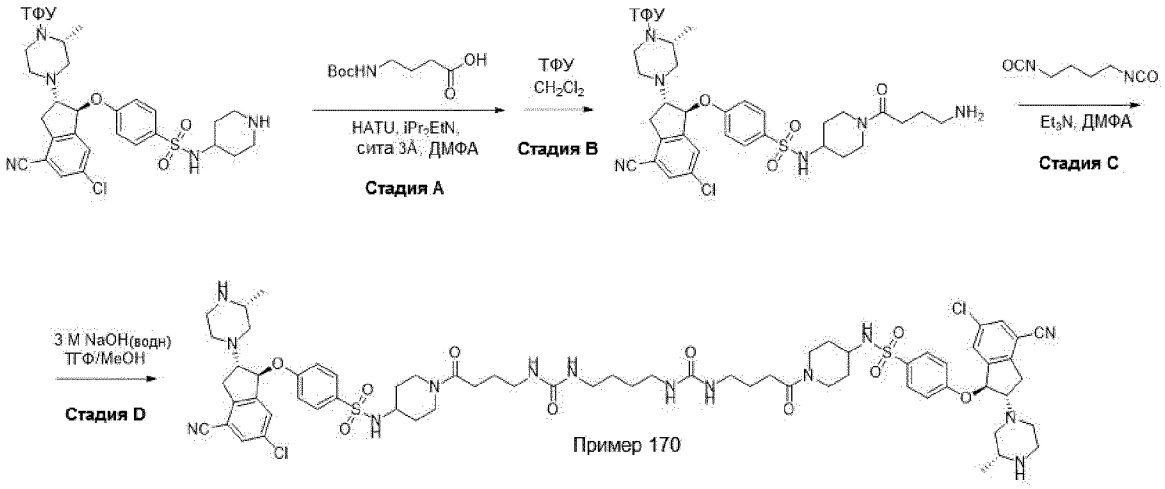
Стадия В: ТФУ (190 мкл, 2,5 ммоль, 8,0 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4-((*S*)-3-(4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)фенилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)-4-оксобутил)карбамата (250 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при кт, затем концентрировали под вакуумом (азеотроп ТФУ с ДХЭ), что давало неочищенный продукт (теоретически 0,31 ммоль)в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС: время удерживания 3,22 минуты. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 697,2.

Стадия С: 1,4-Диизоцианатобутан (18,6 мг, 0,13 ммоль, 0,43 экв.) добавляли к раствору 2*N*-((*S*)-1-(4-аминобутаноил)пирролидин-3-ил)-4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-

1*H*-инден-1-ил)окси)бензолсульфонамида (216 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) и Et_3N (213 мкл, 1,54 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, разбавляли H_2O/MeCN и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 80,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. Элюированный продукт ~ 77% MeCN. Методика давала 170,1 мг (83%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: время удерживания 4,31 минут. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 767,3.

Стадия D: 3М водный NaOH (185 мкл, 0,55 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору (*S,S,R*)-*N,N'*-((3*S*,3'*S*)-1,1'-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекан-1,18-диил)бис(пирролидин-3,1-диил))бис(4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)бензолсульфонамида) (170 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ/метаноле (0,9: 0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при кт – завершение по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли H_2O/MeCN и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при ~ 48% MeCN. Данная методика давала 124 мг (72%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: время удерживания 2,9 минут. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 671,3. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400 МГц) δ 7,92-7,83 (м, 4H), 7,76 (с, 2H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,37-7,25 (м, 4H), 6,09-6,05 (м, 2H), 3,86-3,69 (м, 2H), 3,34 (дд, *J*=14,5, 6,4 Гц, 19H), 3,11 (т, *J*=8,6 Гц, 22H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,41-2,04 (м, 1H), 1,98-1,62 (м, 1H), 1,47 (с, 4H), 1,28 (дд, *J*=6,5, 3,7 Гц, 7H).

Пример 172: 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(18-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид



Стадия A: 4-(((1*S*,2*S*)-6-Хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)-*N*-(пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид (получали по методикам, аналогичным INT-SLC5, 170 мг, 0,27 ммоль), 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бутановую кислоту (83 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.), HATU (206 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.) и измельченные молекулярные сита (3Å) суспендировали в диметилформамиде (1,0 мл), затем при комнатной температуре добавляли диизопропилэтиламин (190 мкл, 1,1 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре – завершение по ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с ДХМ: MeOH от 0 до 8%. Продукт, который элюируется при ~6% MeOH; 210 мг (96%) собирали в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: время удерживания 4,11 минут. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 811,2.

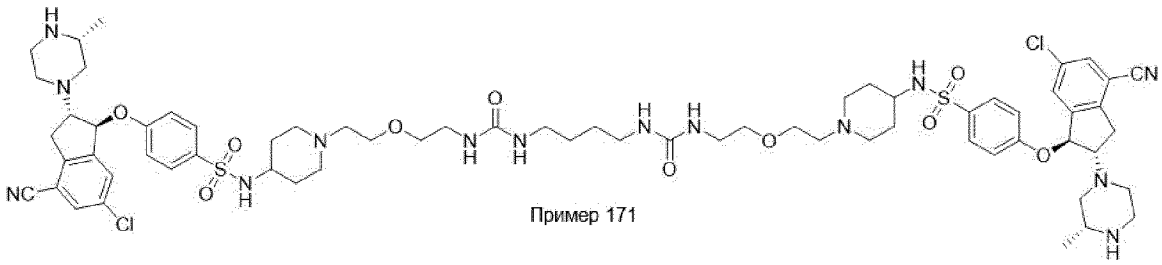
Стадия B: ТФУ (160 мкл, 2,06 ммоль, 8,0 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4-(4-(4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)фенилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)карбамата (210 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при кт, затем концентрировали под вакуумом (азеотроп ТФУ с ДХЭ), что давало неочищенный продукт (теоретически 0,26 ммоль)в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС: время удерживания 3,24 минуты. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 711,2.

Стадия C: 1,4-диизоцианатобутан (15,1 мг, 0,11 ммоль, 0,43 экв.) добавляли к раствору *N*-(1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил)окси)бензолсульфонамид (180 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ (0,8 мл) и Et_3N (175 мкл, 1,26 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, разбавляли H_2O/MeCN и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 80,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при ~ 77% MeCN. Данная методика давала 145 мг (86%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: время удерживания 4,37 минут. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 781,3.

Стадия D: 3М водный NaOH (185 мкл, 0,55 ммоль, 6,0 экв.) добавляли к раствору (*S*,*S*,*R*)-*N*,*N*'-(1,1'-(6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекан-1,18-диоил)бис(пиперидин-4,1-диил))бис(4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)бензолсульфонамида) (145 мг, 0,9 ммоль) в ТГФ/метаноле (0,9: 0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при кт – завершение по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли H_2O/MeCN и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при ~ 48% MeCN. Данная методика давала 108,8 мг (73%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: время удерживания 2,93 минуты. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 685,3. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,88 (д, *J*=8,9 Гц, 4Н), 7,76 (д, *J*=1,9 Гц, 2Н), 7,44 (с, 2Н), 7,31 (д, *J*=8,9 Гц, 4Н), 6,06 (с, 2Н), 4,24-4,16 (м, 1Н), 3,84-3,70 (м, 3Н), 3,41-3,30 (м, 17Н), 3,24-3,01 (м, 15Н), 2,40-2,30 (м, 5Н), 1,85-1,76 (м, 1Н), 1,71 (д, *J*=7,2 Гц, 4Н), 1,46 (с, 5Н), 1,28 (д, *J*=6,6 Гц, 7Н).

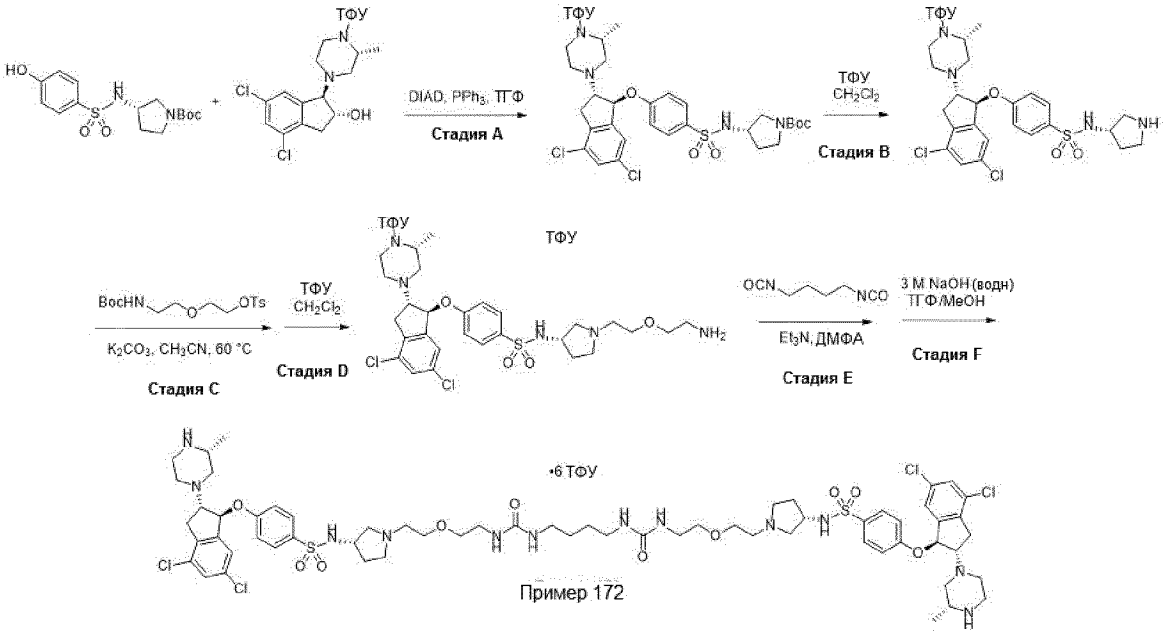
Пример **173**: 4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамид



Пример 171

Целевое соединение получено в соответствии с методикой, описанной для Примера **123.** Остаток очищали при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 19*150 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (10,0% CH_3CN до 60,0% за 40 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при ~ 43% MeCN. Данная методика давала 28 мг (41%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 1,89 мин. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 687,3. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,89 (д, *J*=9,0 Гц, 4H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,37-7,23 (м, 4H), 6,11-6,02 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 8H), 3,61-3,47 (м, 10H), 3,32 (дд, *J*=10,3, 7,5 Гц, 18H), 3,12 (д, *J*=8,8 Гц, 18H), 2,69-2,57 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 6H), 1,88-1,74 (м, 2H), 1,53-1,39 (м, 4H), 1,28 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

Пример **174**: 4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамид



Пример 172

Стадия A: *(S)*-*трет*-Бутил-3-(4-гидроксифенилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (0,47 г, 1,37 ммоль, 1,1 экв.), 1-((*R*)-4-((1*R*,2*R*)-4,6-дихлор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон (0,5 г, 1,25 ммоль) и Ph_3P (0,49 г, 1,87 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в ТГФ (3 мл), смесь нагревали при 40°C в течение 15 минут под N_2, затем по каплям в течение 15 минут добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (0,39 мл, 2,0 ммоль, 1,6 экв.) в ТГФ (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин (ЖХМС не показала исходного аминоспирта). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 60%), что давало 840 мг (93%) продукта в виде белой пены. ЖХМС: время удерживания 3,96 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 721,1.

Стадия B: ТФУ (1,0 мл, 12,9 ммоль, 11,7 экв.) добавляли к раствору *(S)*-*трет*-бутил-3-(4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)фенилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, ДХМ удаляли испарением, остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 70,0% за 50 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при ~ 65% MeCN. Собранные фракции концентрировали под вакуумом, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ (pH 9) и экстрагировали с использованием 9: 1 $CHCl_3$: ИПА (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, что давало 500 мг (73%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 2,95 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 621,2.

Стадия C: 2-(2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат (126 мг, 0,35 ммоль, 1,1 экв.), 4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)-*N*-((*S*)-пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 0,32 ммоль) и K_2CO_3 (89 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.) смешивали в MeCN (2,0 мл) и смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч, что давало приблизительно 50%-ое превращение (ЖХМС). Добавляли ДМФА (0,5

мл) и суспензию перемешивали еще 24 ч при 60°C, что давало полное превращение. Реакционную смесь фильтровали, фильтраты концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с помощью ДХМ. MeOH (от 0 до 10%). Собирали продукт 144 мг (56%) в виде белой пены. ЖХМС: время удерживания 3,3 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 808,25.

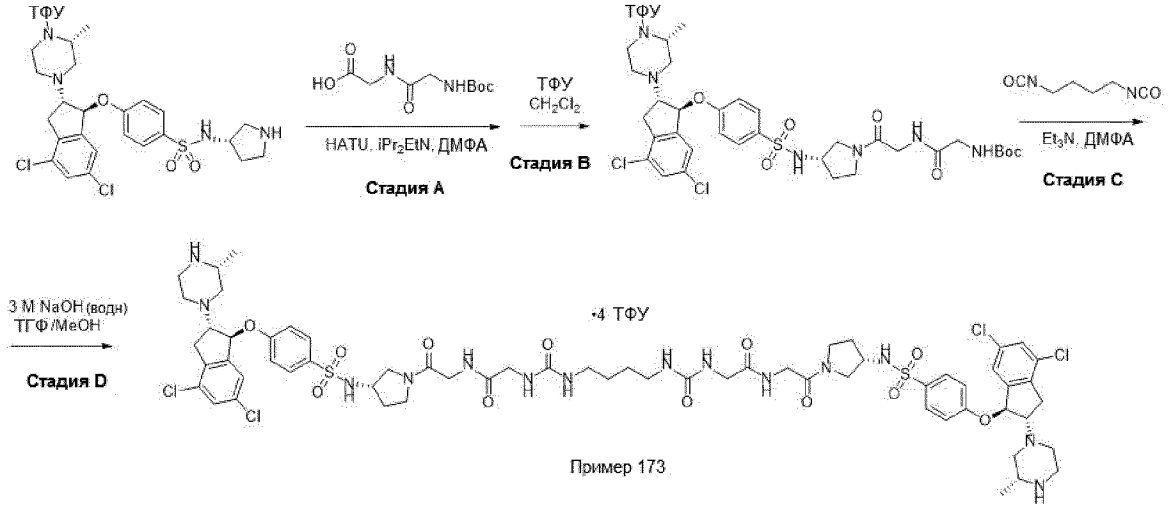
Стадия D: ТФУ (150 мкл, 1,95 ммоль, 11 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил-(2-(2-((*S*)-3-(4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)фенилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)этокси)этил)карбамата (145 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде (5 мл) и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ (pH ~8). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 120 мг (95%) требуемого продукта. ЖХМС: время удерживания 2,43 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 708,2.

Стадия E: Раствор 1,4-диизоцианатобутана (10 мг, 0,071 ммоль, 0,42 экв.) в ДМФА (0,1 мл) добавляли к раствору *N*-((*S*)-1-(2-(2-аминоэтокси)этил)пирролидин-3-ил)-4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)бензолсульфонамида (120 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, концентрировали под вакуумом и остаток очищали на колонке с силикагелем ДХМ: 85ДХМ/15MeOH/5Et_3N (от 0 до 10%). Продукт, который элюируется при ~ 85% полярного растворителя. 150 мг (теоретически 110 мг, не полностью сухой) продукта собирали в виде белой пены. ЖХМС: время удерживания 3,56 мин. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 778,3.

Стадия F: 3М водный NaOH (400 мкл, 1,2 ммоль, 17 экв.) добавляли к раствору (*S,S,R*)-*N,N*'-((3*S*,3'*S*)-1,1'-(7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозан-1,20-диил)бис(пирролидин-3,1-диил))бис(4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)бензолсульфонамида) (110 мг, 0,071 ммоль) в MeOH (1 мл): ТГФ (0,5 мл). Добавление осуществляли порциями (130+130+240 мкл) в течение 2 ч, при этом за протеканием реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Через 2,5 ч реакция была завершена в соответствии с ЖХМС. Реакционную смесь гасили 4 н. HCl (pH ~2), летучие

соединения удаляли под вакуумом и остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 60,0% за 50 мин); детектор, УФ 214 нм. 127,7 мг (88%) собирали в виде белого твердого вещества. 124,7 мг регистрировали как NTX-0010630: 4,9286. ЖХМС: время удерживания 1,89 мин. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 682,3. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,87 (с, 4Н), 7,43-7,41 (м, 2Н), 7,33 (д, *J*=9,0 Гц, 5Н), 7,11-7,09 (м, 2Н), 6,07-6,04 (м, 2Н), 3,77-3,70 (м, 8Н), 3,70-3,62 (м, 3Н), 3,55-3,49 (м, 6Н), 3,26-3,06 (м, 7Н), 2,64 (с, 1Н), 2,37-2,28 (м, 1Н), 1,50-1,44 (м, 3Н), 1,28 (д, *J*=6,6 Гц, 6Н).

Пример 175: *N*^{1},*N*^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид



Стадия A: 2-(2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)ацетамидо)уксусную кислоту (84 мг, 0,36 ммоль, 1,5 экв.), 4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)-*N*-((*S*)-пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид (150 мг, 0,24 ммоль) и HATU (183 мг, 0,48 ммоль, 2 экв.) смешивали в ДМФА (1 мл). Диизопропилэтиламин (170 мкл, 0,96 ммоль, 4 экв.) добавляли к смеси, перемешиваемой в течение 15 минут - завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали на колонке с силикагелем с помощью ДХМ: МеОН (от 0 до 10%); 220 мг (>100%, не сухой) продукта собирали в виде слегка желтоватого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 3,50 мин. МС (*m/z*): [M+H]+ 835,2.

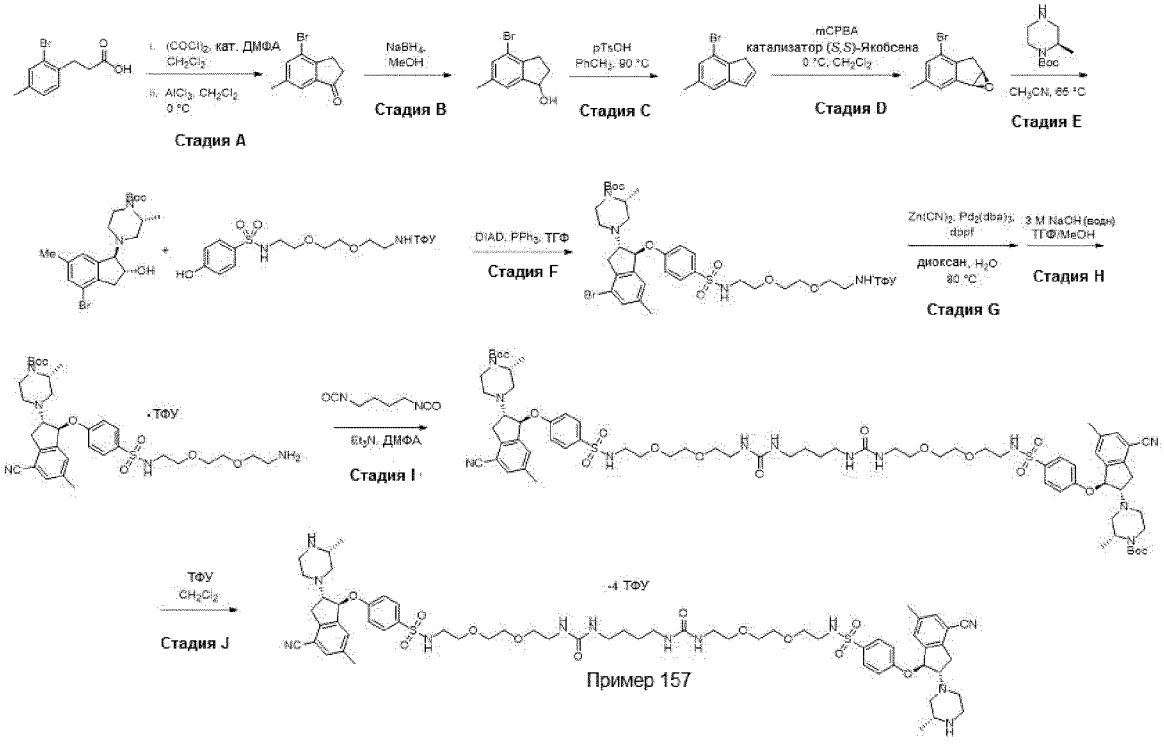
Стадия B: ТФУ (300 мкл, 3,9 ммоль, 16 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил-(2-((2-((*S*)-3-(4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)фенилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (теоретически 200 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч – завершение по ЖХМС. Летучие вещества удаляли испарением и остаток растворяли в воде (20 мл) и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ (pH 9). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл), затем 9: 1 $CHCl_3$: ИПА (2×20 мл) [соединения главным образом переходили в EtOAc]. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 173 мг (98%) продукта в виде желтовато-коричневой пены. ЖХМС: время удерживания 2,89. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 735,2.

Стадия C: Раствор 1,4-диизоцианатобутана (14,5 мг, 0,10 ммоль, 0,45 экв.) в ДМФА (0,14 мл) добавляли к раствору 2-амино-*N*-(2-((*S*)-3-(4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)фенилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)ацетамида (170 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с помощью ДХМ: 8,5ДХМ/1,5MeOH/0,5Et_3N (от 0 до 65%). Продукт, который элюируется при 60% полярного растворителя, 200 мг (теоретически 165 мг) собирали в виде белой пены. ЖХ/МС: время удерживания 3,28 минут. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 782,3.

Стадия D: 3 М водн. NaOH (100 мкл, 0,3 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору N^1,N^{14}-бис(2-((*S*)-3-(4-(((1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)фенилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекан-1,14-диамида (165 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ: MeOH 0,6: 0,07 мл. Через 1 ч в течение следующих 2 часов двумя порциями добавляли дополнительное количество NaOH (300 мкл) и MeOH (200 мкл). Через 1 ч реакция была завершена. Реакционную смесь гасили 4 н. HCl (pH ~2), летучие соединения удаляли под вакуумом и остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (20,0% CH_3CN до 60,0% за 50 мин);

детектор, УФ 214 нм. 92 мг (48%) собирали в виде белого твердого вещества. 90,6 мг регистрировали как NTX-0010628: 4,9269. ЖХМС: время удерживания 2,5 мин. МС (m/z): $[M/2+H]^+$ 709,3. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,91-7,80 (м, 4H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,30 (с, 4H), 7,16-7,10 (м, 2H), 6,07-6,00 (м, 2H), 3,94-3,89 (м, 3H), 3,79 (д, *J*=4,9 Гц, 5H), 3,59-3,50 (м, 4H), 3,13 (с, 14H), 1,53-1,45 (м, 4H), 1,25 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

Пример 176: 4-([(1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамид



Стадия A: 3-(2-Бром-4-метилфенил)пропановую кислоту (2,4 г, 9,9 ммоль) растворяли в ДХМ (12 мл) и ДМФА (0,1 мл, 1,3 ммоль, 0,13 экв.). По каплям в течение 7 минут добавляли оксалилхлорид (1,7 мл, 19,7 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч (ЖХМС не показала исходного вещества). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до 1/3 исходного объема и добавляли к предварительно охлажденной суспензии $AlCl_3$ (1,7 г, 12,8 ммоль, 1,3 экв.) в ДХМ (10 мл) в течение 5 минут, поддерживая внутреннюю температуру < 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 3-5°C в течение 20 минут до того, как убирали ледяную баню, и смесь перемешивали в течение еще 20 минут - завершение по ВЭЖХ. Реакционную смесь гасили

медленным добавлением холодного 3 М водн. HCl (20 мл) при охлаждении. Раствор экстрагировали ДХМ (3 х25мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Оставшееся твердое вещество суспендировали в гексане и собирали фильтрованием – продукт 2,0 г (90%), белое твердое вещество; ЖХМС, ЯМР соответствуют. Фильтраты очищали хроматографией на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 15%), чтобы получить 0,1 г продукта. ЖХМС: время удерживания 2,75 минуты. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 225,0.

Стадия B: К 4-бром-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ону (2,1 г, 9,3 ммоль) в метаноле (23 мл) добавляли $NaBH_4$ (320 мг, 8,45 ммоль, 0,9 экв.), при этом смесь становилась гомогенной при добавлении. Через 10 мин реакциябыла завершена (ЖХМС) и растворитель испаряли. Остаток суспендировали в 40 мл воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×35 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до 2,1 г (99%) белого твердого вещества. ЖХМС и ЯМР соответствуют. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС: время удерживания 2,49 минуты. МС (*m/z*): $[M-H_2O+H]^+$ 209,0.

Стадия C: При комнатной температуре добавляли 4-бром-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ол (2,1 г, 9,2 ммоль), суспендированный в толуоле (10 мл), pTsOH•H_2O (175 мг, 0,92 ммоль, 0,1 экв.) и смесь нагревали до 90°C (внутренняя). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 мин – завершение по ЖХМС. При охлаждении добавляли EtOAc (30 мл) и полученный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить 1,8 г неочищенного продукта в виде желтоватого масла. ЯМР и ЖХМС показали смесь 2 соединений, которые разделяли хроматографией на силикагеле с гексаном (2 длинные колонки). Требуемый продукт – инден, который элюируется первым, давая 600 мг (31%) бесцветной жидкости. Время удерживания 3,6 минуты, без ионизации, структура подтверждена ЯМР.

Стадия D: 7-Бром-5-метил-1H-инден (0,6 г, 2,86 ммоль) растворяли в ДХМ (18 мл) и обрабатывали раствором пиридин-1-оксида (1,35 г, 14,3 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (10 мл), а затем

катализатором (*S*,*S*)-Якобсена (Sigma-Aldrich 404454, CAS 135620-04-1). Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 минут. 3 порциями в течение 10 минут добавляли mCPBA (0,98 г, 5,72 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще часа (завершение по ТСХ). Реакционную смесь гасили 3 М водн. NaOH (8 мл), органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали гексаном (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием гексана: ДХМ (от 0 до 40%), чтобы получить 320 мг (50%) скалемического эпоксида, используемый на следующий без разделения.

Стадия E: 5-Бром-3-метил-6,6a-дигидро-1aH-индено[1,2-b]оксирен (300 мг, 1,33 ммоль) [скалемическое вещество со стадии эпоксидирования] и (*R*)-*трет*-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (318 мг, 1,59 ммоль, 1,2 экв.) смешивали в MeCN (4 мл) и нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 40%): 260 мг (46%) продукта собирали в виде желтовато-коричневой пены. ЯМР показал наличие другого диастереомера (~10%). ЖХМС: время удерживания 2,36 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 425,1.

Стадия F: (*R*)-*трет*-Бутил-4-((1*R*,2*R*)-4-бром-2-гидрокси-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,2 г, 0,47 ммоль), 2,2,2-трифтор-*N*-(2-(2-(2-(4-гидроксифенилсульфонамидо)этокси)этокси)этил)ацетамид (0,2 г, 0,51 ммоль, 1,1 экв.) и Ph_3P (0,18 г, 0,7 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в ТГФ (1,2 мл) и смесь нагревали при 40°C в течение 15 минут под N_2. По каплям в течение 5 минут добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (0,15 мл, 0,75 ммоль, 1,6 экв.) в ТГФ (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 20 минут – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 70%), чтобы получить 0,35 г (92%) продукта в виде белой пены. ЯМР и ЖХМС показали примесь другого диастереомера, который поступил с предыдущей стадии. ЖХМС, основной диастереомер: время удерживания 3,44 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 807,2.

Стадия G: (*R*)-*трет*-Бутил-4-((1*S*,2*S*)-4-бром-6-метил-1-(4-(*N*-(2-(2-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)этокси)этокси)этил)сульфамоил)фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,43 ммоль) и $Zn(CN)_2$ (30,4 мг, 0,26 ммоль, 0,6 экв.) растворяли в NMP (1,5 мл), через растворпропускалиN_2, затем добавляли $(Ph_3P)_4Pd$ (50 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и суспензию экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×7 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 100%), 0,25 г (77%) продукта собирали в виде белой пены. ЖХМС: основной диастереомер 3,13 минуты. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 754,3.

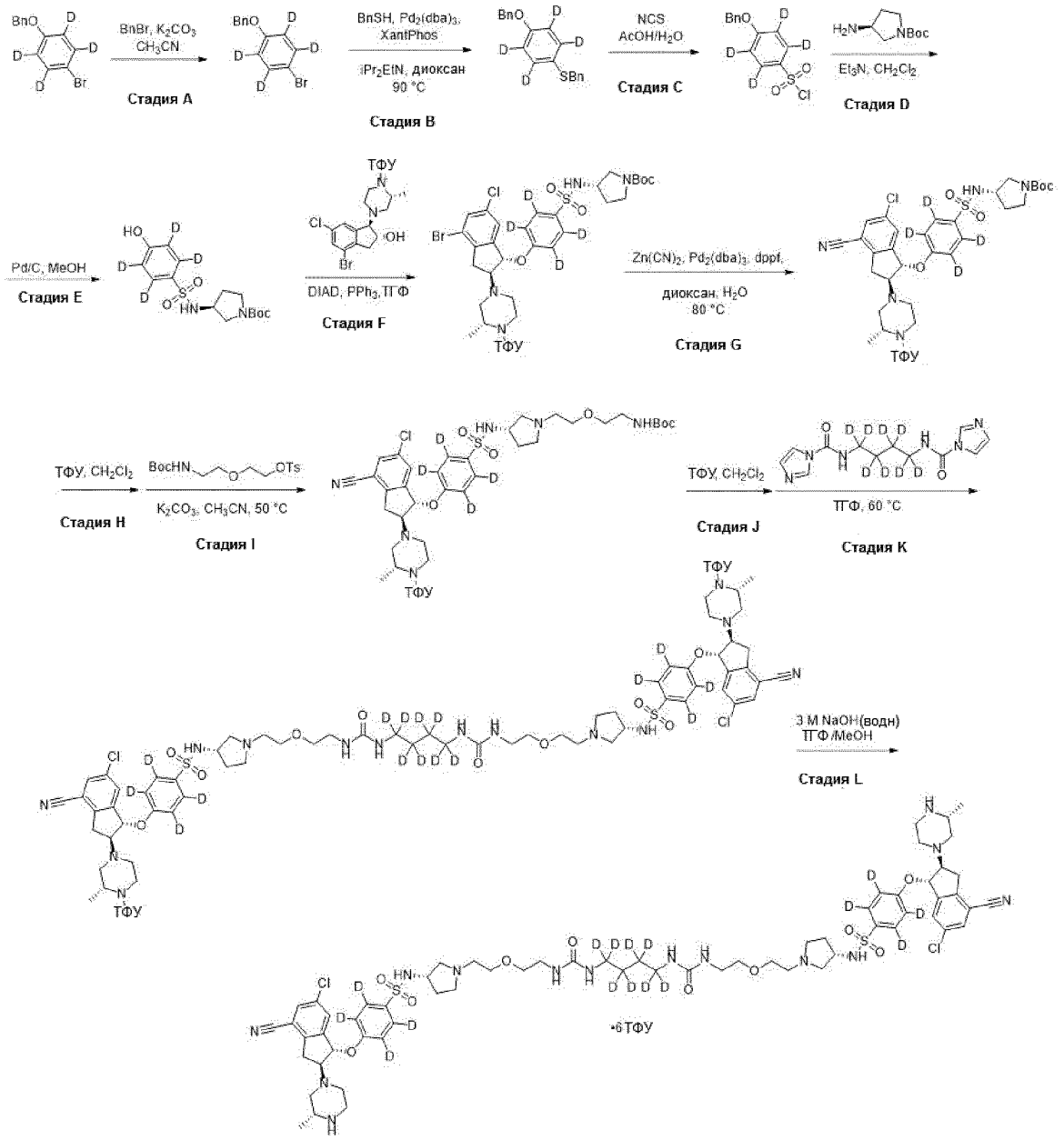
СтадияH: 3 М водн. NaOH (300 мкл, 0,9 ммоль, 2,7 экв.) добавляли к раствору (*R*)-трет-бутил-4-((1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-1-(4-(*N*-(2-(2-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)этокси)этокси)этил)сульфамоил)фенокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (1,2 мл): ТГФ (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч при кт – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в $MeCN/H_2O$ и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN изократическое в течение 10 мин, затем до 60,0% за 20 мин); детектор, УФ 214 нм. 245 мг (96%) собирали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 2,43 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 658,3.

СтадияI: Триэтиламин (100 мкл, 0,72 ммоль, 4,3 экв.) добавляли к раствору (*R*)-*трет*-бутил-4-((1*S*,2*S*)-1-(4-(*N*-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)сульфамоил)фенокси)-4-циано-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат-2,2,2-трифторацетата (130 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл). Добавляли раствор 1,4-диизоцианатобутана (9,5 мг, 0,067 ммоль, 0,4 экв.) в ДМФА (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при кт – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием ДХМ: 85ДХМ/15MeOH/5Et_3N (от 0 до

90%). 150 мг продукта собирали (не полностью сухой) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 3,64 минуты. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 728,4.

Стадия J: (2*R*,2'*R*)-ди-*трет*-Бутил-4,4'-((1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-(((((26-(гидросульфониламино)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил)амино)сульфонил)бис(4,1-фенилен))*бис*(окси))бис(6-циано-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-2,1-диил))бис(2-метилпиперазин-1-карбоксилат) (100 мг, 0,68 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем добавляли ТФУ (200 мкл, 2,61 ммоль, 38 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч - завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировалии остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (20,0-60,0% CH_3CN); детектор, УФ 214 нм. 84 мг (72%) собирали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 2,36 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 628,3. ^{1}Н ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,85 (д, *J*=9,0 Гц, 4Н), 7,51 (с, 2Н), 7,30 (т, *J*=5,9 Гц, 7Н), 6,05-6,00 (м, 2Н), 3,72-3,64 (м, 1Н), 3,55 (дд, *J*=6,2, 1,6 Гц, 9Н), 3,49 (тд, *J*=5,5, 2,8 Гц, 9Н), 3,39-3,30 (м, 5Н), 3,20-3,00 (м, 19Н), 2,68-2,58 (м, 1Н), 2,31 (с, 9Н), 1,45 (с, 4Н), 1,28 (д, *J*=6,6 Гц, 6Н).

Пример 177: 3-(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}(2,3,5,6-$^2H_4$)бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}(2,3,5,6-$^2H_4$)бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}(1,1,2,2,3,3,4,4-$^2H_8$)бутил)мочевина



Стадия A: 4-Бромфенол-2,3,5,6-d_4 (300 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (5 мл). При перемешивании добавляли порошковый карбонат калия (0,39 г, 2,8 ммоль, 1,6 экв.) с последующим добавлением по каплям бензилбромида (0,24 мл, 2,0 ммоль, 1,2 экв.). Смесь интенсивно перемешивали в атмосфере азота в течение выходных (после 6 ч ~ 90% превращение). Реакционную смесь фильтровали и фильтраты концентрировали под вакуумом, чтобы получить неочищенный продукт в виде белого твердого вещества, используемого на следующей стадии без очистки. ЖХМС: время удерживания 3,52 мин, без ионизации.

Стадия B: Неочищенный 1-(бензилокси)-4-бромбензол-2,3,5,6-d_4 (450 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (38,4 мг, 0,042 ммоль, 0,025 экв.) и xantphos (48,6 мг, 0,084 ммоль, 0,05 экв.)

растворяли в диоксане (6,7 мл) и iPr_2EtN (0,58 мл, 3,38 ммоль, 2 экв.). Раствор дегазировали N_2, флакон герметично закрывали и добавляли BnSH (0,2 мл, 1,69 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч, концентрировали под вакуумом и остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 10%), чтобы получить 310 мг (60%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 3,84 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 311,5.

Стадия C: Бензил(4-(бензилокси)фенил-2,3,5,6-d_4)сульфан (310 мг, 1 ммоль, 1 экв.) суспендировали в $AcOH/H_2O$ (7,5: 2,5 мл). Добавляли NCS (399 мг, 3 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным $NaHCO_3$ (2 x15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт (286 мг, теоретически) в виде белого твердого вещества. Вещество использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС: время удерживания 3,34 мин, без ионизации.

Стадия D: К раствору неочищенного 4-(бензилокси)бензолсульфонилхлорида-2,3,5,6-d_4 (теоретически 0,29 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор (*S*)-*трет*-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (0,23 г, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (1 мл), затем добавляли Et_3N (0,17 мл, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 20 минут – завершение по ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 50%), чтобы получить 320 мг (73%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 3,14 минуты. МС (*m/z*): $[M+Na]^+$ 459,1.

Стадия E: *трет*-Бутил-(*S*)-3-((4-(бензилокси)фенил)сульфонамидо-2,3,5,6-d_4)пирролидин-1-карбоксилат (320 мг, 0,73 ммоль) и Pd (10% на угле, 50% влажный, 100 мг, 0,05 ммоль) смешивали в MeOH (3,7 мл). Выполняли циклы вакуумирования/наполнения H_2 и реакционную взвесь перемешивали под H_2 при комнатной температуре в течение 2,5 ч – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита 545 и элюировали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали, чтобы получить 250 мг (99%) продукта в виде белой пены. ЖХМС: время удерживания 2,09 мин. МС (*m/z*): $[M+Na]^+$ 369,1.

Стадия F: 1-((*R*)-4-((1*R*,2*R*)-4-Бром-6-хлор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон (289 мг, 0,66 ммоль, 1экв.), boc-(*S*)-3-((4-гидроксифенил)сульфонамидо-2,3,5,6-d_4)пирролидин (250 мг, 0,72 ммоль, 1,1 экв.) и трифенилфосфин (257 мг, 0,98 ммоль, 1,5 экв.) смешивали в ТГФ (2,0 мл) и перемешивали при 40°C в течение 15 минут под N_2. По каплям в течение 5 минут добавляли раствор DIAD (0,2 мл, 1,07 ммоль, 1,6 экв.) в ТГФ (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 50%), чтобы получить 290 мг (58%) продукта в виде белой пены. ЖХМС: время удерживания 4,05 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 769,15.

Стадия G: Бромид (270 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), $Zn(CN)_2$ (23 мг, 0,19 ммоль, 0,55 экв.), Zn (~ 4 мг), $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,1 ммоль, 0,3 экв.) и dppf (116 мг, 0,21 ммоль, 0,6 экв.) растворяли в 3:1 диоксан: H_2O (3,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C под N_2 в течение 2,5 ч – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием гексана: EtOAc (от 0 до 60%), чтобы получить 205 мг (82%) продукта в виде оранжевой пены.

СтадияH: ТФУ (0,2 мл, 2,61 ммоль, 9,3 экв.) добавляли к раствору (*S*)-*трет*-бутил-3-(4-(((1*S*,2*S*)-4-хлор-6-циано-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)фенил-d_4-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (30,0% CH_3CN до 70,0% за 50 мин); детектор, УФ 214 нм. Продукт, который элюируется при ~ 58% MeCN. MeCN удаляли под вакуумом, водную фазу нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 136 мг (80%) продукта. ЖХМС: время удерживания 2,61 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 616,2.

СтадияI: 2-(2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат (102 мг, 0,29 ммоль, 1,3 экв.), 4-(((1*S*,2*S*)-4-хлор-6-циано-1-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)-*N*-((*S*)-пирролидин-3-ил)бензол-d_4-сульфонамид (136 мг, 0,22 ммоль) и K_2CO_3 (61 мг, 0,44 ммоль, 2 экв.) смешивали в MeCN (1,7 мл) и перемешивали при 50°C в течение 20 ч - полное потребление амина по ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с помощью гексана: EtOAc (от 50 до 80%), затем ДХМ: MeOH (от 0 до 6%), что давало 128 мг (73%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 3,0 мин. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 803,3.

Стадия J: ТФУ (100 мкл, 1,27 ммоль, 8 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил-(2-(2-((*S*)-3-((4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)фенил)сульфонамидо-2,3,5,6-d_4)пирролидин-1-ил)этокси)этил)карбамата (128 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч - завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ и экстрагировали 9: 1 $CHCl_3$: ИПА (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить 108 мг (97%) продукта в виде белой пены. ЖХМС: время удерживания 2,27 минуты. МС (*m/z*): $[M+H]^+$ 703,3.

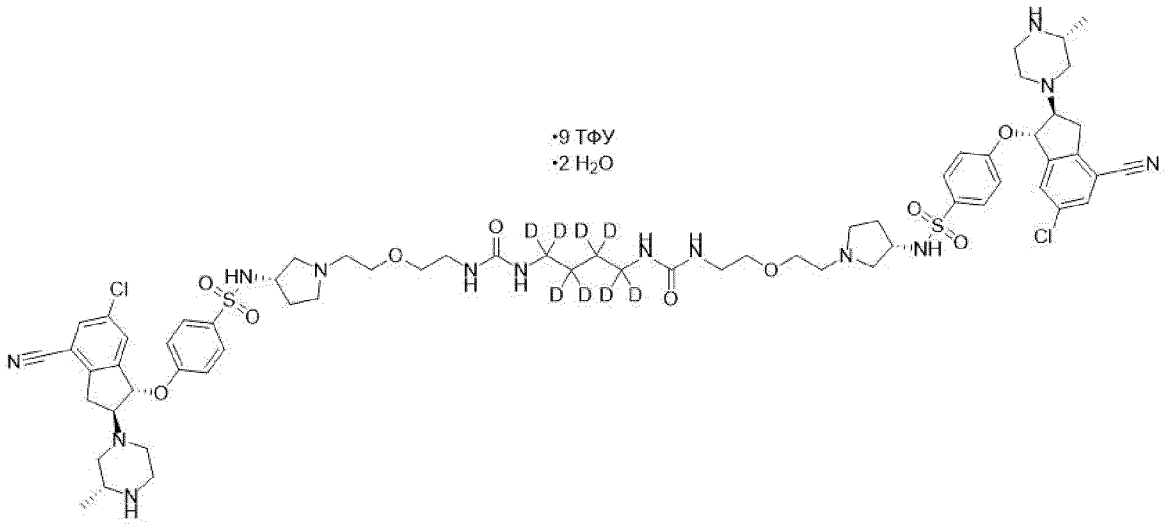
Стадия K: Бутан-1,4-диамина дигидрохлорид (300 мг, 1,86 ммоль) и CDI (930 мг, 5,7 ммоль, 3 экв.) растворяли в MeCN (3,5 мл, 0,5М) и суспензию охлаждали до 0 °C, затем добавляли диизопропилэтиламин (0,97 мл, 5,6 ммоль, 3 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до кт и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (2 мл) и фильтровали, твердые вещества промывали 4: 1 MeCN: H_2O (3 мл), затем MeCN (4×2 мл), сушили под вакуумом, чтобы получить 400 мг (78%) продукта в виде белого твердого вещества.

N-((*S*)-1-(2-(2-аминоэтокси)этил)пирролидин-3-ил)-4-(((1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-((*R*)-3-метил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)окси)бензол-d_4-сульфонамид (100 мг, 0,14 ммоль, 2,2 экв.) и *N,N'*-(бутан-d_8-1,4-диил)бис(1*H*-имидазол-1-карбоксамид) (18,3 мг,

0,065 ммоль) смешивали в ТГФ (0,6 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч – завершение по ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали на колонке с силикагелем с помощью ДХМ: 85/15/5 ДХМ/MeOH/Et_3N (от 0 до 70%), чтобы получить продукт в виде желтовато-коричневой пены. ЖХМС: время удерживания 3,13 мин. МС (*m/z*): $[M/2+H]^+$ 777,3.

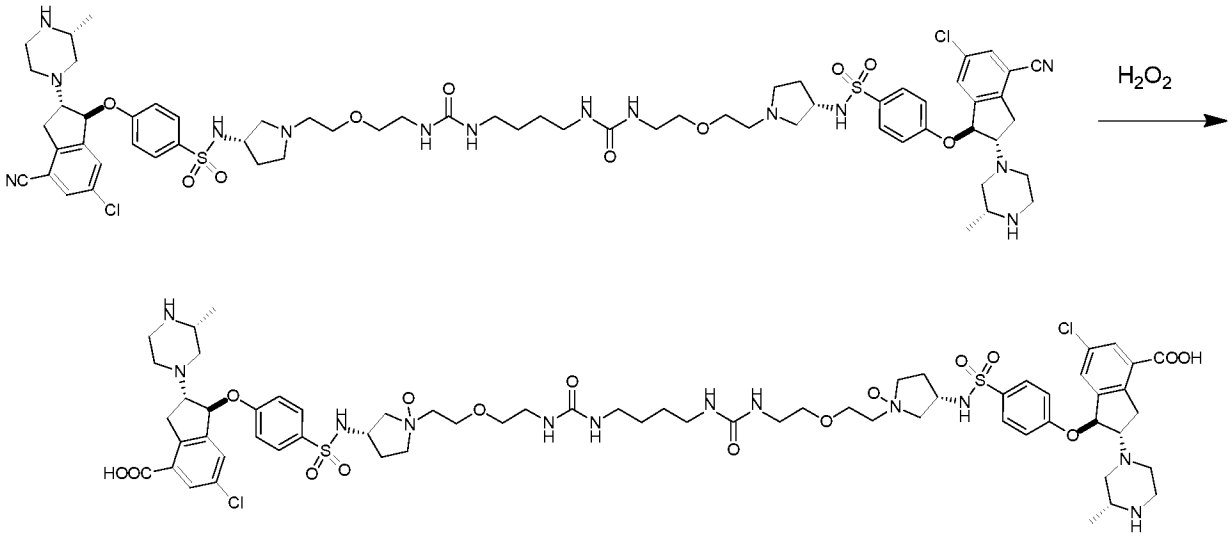
Стадия L: К раствору защищенного димера (100 мг, 0,065 ммоль) в ТГФ: MeOH (0,38: 0,26 мл) добавляли гидроксид натрия (3 М NaOH (водн), 100 мкл, 0,3 ммоль, 4,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч (ЖХМС показала только исх. в-ва). Дополнительно к реакционной смеси 2 порциями в течение 1 часа добавляли 3М водн NaOH (200 мкл, 0,6 ммоль, 9,4 экв.), в этот момент ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь нейтрализовали 4 н. HCl (0,3 мл, 1,2 ммоль, 1,3 экв. относительно NaOH), летучие соединения удаляли под вакуумом и остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 60,0% за 50 мин); детектор, УФ 214 нм. Лиофилизация дала 64 мг (73%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС: время удерживания 1,95 мин. МС (*m/z*): 681,3 $[M/2+H]^+$. ^1H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,77 (д, *J*=1,9 Гц, 2H), 7,44 (д, *J*=0,9 Гц, 2H), 6,08 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,74 (т, *J*=4,9 Гц, 13H), 3,52 (т, *J*=5,4 Гц, 6H), 3,23-2,97 (м, 9H), 2,63 (т, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,34 (т, *J*=9,8 Гц, 2H), 1,28 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

Пример 178: 3-(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}(1,1,2,2,3,3,4,4-$^2H_8$)бутил)мочевина



Целевое соединение получали из INT-M5E, используя те же методики, что и в Примере 177. ЖХМС: время удерживания 1,9 мин. MS (*m/z*) $[M/3+H]^+$ 452,1. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,89 (д, *J*=8,9 Гц, 4H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,35 (д, *J*=9,0 Гц, 5H), 6,11-6,04 (м, 2H), 4,04-3,87 (м, 1H), 3,74 (д, *J*=4,9 Гц, 9H), 3,52 (с, 4H), 3,14 (с, 15H), 2,68-2,58 (м, 2H), 2,39-2,27 (м, 3H), 2,06-1,88 (м, 2H), 1,28 (д, *J*=6,6 Гц, 7H).

Пример 179: (1*S*,2*S*)-1-(4-{[(3*S*)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-4-карбокси-6-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)-1-гидрокси-1λ^4-пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)карбамоил]амино}этокси)этил]-1-гидрокси-1λ^4-пирролидин-3-ил]сульфамоил}фенокси)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоновая кислота



Пероксид водорода (3%, 0,1 мл, 87,9 ммоль, 2,4 экв.) добавляли к Примеру **132** (50 мг, 37,1 ммоль), а затем добавляли

воду (0,2 мл). Суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли 1 М HCl, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, препаративная Atlantis T3 OBD, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% ТФУ) и CH_3CN (25,0% CH_3CN до 50,0% за 50 мин); детектор, УФ 214 нм. Лиофилизация давала целевую дикислоту ди-N-оксид (ЯМР, ВЭЖХ). МС (*m/z*): 708,2 $[M/2+H]^+$, 472,5 $[M/3+H]^+$. ^{1}H ЯМР (метанол-*d*4, 400МГц) δ 7,87-7,72 (м, 3H), 7,59 (с, 2H), 7,25 (дд, *J*=14,4, 5,5 Гц, 6H), 5,93 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,16 (с, 1H), 4,00-3,75 (м, 14H), 3,02 (с, 12H), 2,54 (с, 1H), 2,40 (с, 1H), 2,23 (с, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,25-1,13 (м, 6H).

Пример 180: ***Клеточный анализ активности NHE-3 (прединкубационное ингибирование)***

[0583] NHE-3-опосредованный Na^+-зависимый H^+ антипорт у крысы и человека оценивали с помощью модифицированной методики с использованием красителя, чувствительного к pH, первоначально приведенной в Paradiso (*Proc. Natl. Acad. Sci.* U S A. (1984) 81(23): 7436-7440). Фибробласты PS120, стабильно экспрессирующие NHE3 и NHERF2 человека, были приобретены в Mark Donowitz (Балтимор, Мэриленд). Клетки почек опоссума (OK) получали в ATCC и размножали в соответствии с их инструкциями. Ген NHE-3 крысы (GenBank M85300) вводили в клетки OK посредством электропорации и клетки высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи. Среду отсасывали из лунок, затем инкубировали в течение 30 мин при 37°C с использованием буферного раствора NH_4Cl-HEPES (20 мМ NH_4Cl, 80 мМ NaCl, 50 мМ HEPES, 5 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, pH 7,4), содержащего 5 мкМ BCECF-AM. Клетки однократно промывали HEPES, не содержащим аммоний и Na^+ (100 мМ холина, 50 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 5 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, pH 7,4) и инкубировали в том же буферном растворе в течение 10 минут при комнатной температуре, чтобы понизить внутриклеточное pH с помощью 0-30 мкМ исследуемого соединения. После инкубации NHE-3-опосредованное восстановление нейтрального внутриклеточного pH инициировали путем добавления буферного раствора Na-HEPES, содержащего 0,4 мкМ этилизопропиламилорида (EIPA, селективный антагонист активности NHE-1, который не ингибирует NHE-3). За изменениями внутриклеточного pH наблюдали с использованием FLIPR Tetra® (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) путем возбуждения при λ_{ex} от 439 до 505 нм и измерения флуоресценции BCECF при λ_{em} 538 нм. Исходную степень

изменения отношения флуоресценции использовали как меру NHE-опосредованной активности Na^+/H^+, и ее представляли как изменение отношения флуоресценции в минуту. Исходные степени наносили на график как среднее 2 или более повторений, и величины pIC_{50} оценивали с использованием GraphPad Prism.

Таблица 2. Иллюстративные данные в прединкубационном анализе клеток человека

Результат	**Интервал pIC_{50}**	**интервал ингибирования, %**
A	NHE3 pIC_{50}< 6	NHE3<40%
B	NHE3 pIC_{50} 6-7	40-70%
C	NHE3 pIC_{50}> 7	> 70%
Прединкубация клеток человека		
Пример	**pIC50**	**Ингибирование, %**
1	C	C
2	C	C
3	C	C
4	C	B
5	C	B
6	A	A
7	C	C
8	A	A
9	C	A
10	C	B
11	C	C
12	C	A
13	A	A
14	A	B
15	B	C

16	C	B
17	C	C
18	C	B
19	A	A
20	A	A
21	C	A
22	C	C
23	C	C
24	C	C
25	C	C
26	C	C
27	C	C
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C
32	C	C
33	C	C
34	C	C
35	C	C
36	C	C
37	C	B
38	A	A
39	C	A
40	A	A
41	C	C
42	C	C

43	C	C
44	C	C
45	C	C
46	C	C
47	C	C
48	B	B
49	B	C
50	C	B
51	C	B
52	C	C
53	C	C
54	C	C
55	C	C
56	C	C
57	C	C
58	C	C
59	C	C
60	C	C
61	C	C
62	C	C
63	C	B
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	B	C
68	C	C
69	C	C

70	C	C
71	A	B
72	C	C
73	B	C
74	A	C
75	B	B
76	C	C
77	A	C
78	C	C
79	C	C
80	B	B
81	C	C
82	C	B
83	C	C
84	C	C
85	C	C
86	C	C
87	C	C
88	C	C
89	C	C
90	C	C
91	C	C
92	C	C
93	C	C
94	C	C
95	C	C
96	C	C

97	C	C
98	C	C
99	C	C
100	C	C
101	C	C
102	C	C
103	C	C
104	C	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
108	C	C
109	C	C
110	C	C
111	C	C
112	C	C
113	C	C
114	C	C
115	C	C
120	C	C
121	C	B
122	C	C
123	C	C
124	C	C
126	C	C
127	C	C
128	A	A

129	A	A
130	C	B
131	C	C
132	C	C
133	C	C
134	C	C
135	C	C
136	C	C
137	C	C
142	C	C
143	C	C
146	C	C
154	C	C

Пример 181: ***Клеточный анализ активности NHE-3 (постоянное ингибирование)***

[0584] Способность соединений ингибировать NHE-3-опосредованный Na^+-зависимый H^+ антипорт у человека и крысы после нанесения и вымывания измеряли с использованием модифицированной методики с использованием красителя, чувствительного к pH, описанной выше. Фибробласты PS120, стабильно экспрессирующие NHE3 и NHERF2 человека, были приобретены в Mark Donowitz (Балтимор, Мэриленд). Клетки почек опоссума (OK) получали в ATCC и размножали в соответствии с их инструкциями. Ген NHE-3 крысы вводили в клетки OK посредством электропорации и клетки высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи. Среду отсасывали из лунок, клетки однократно промывали буферным раствором NaCl-HEPES (100 мМ NaCl, 50 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 5 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, pH 7,4), затем покрывали буферным раствором NaCl-HEPES, содержащим 0-30 мкМ исследуемого соединения. После 60 мин инкубации при комнатной температуре буферный раствор, содержащий исследуемое соединение, отсасывали из клеток. После отсасывания клетки однократно промывали буферным раствором NaCl-HEPES без лекарственного средства, затем инкубировали в течение 30 мин при 37°C с использованием буферного

раствора NH_4Cl-HEPES (20 мМ NH_4Cl, 80 мМ NaCl, 50 мМ HEPES, 5 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, pH 7,4), содержащего 5 мкМ BCECF-AM. Клетки однократно промывали HEPES, не содержащим аммоний и Na^+ (100 мМ холина, 50 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 5 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, pH 7,4) и инкубировали в том же буферном растворе в течение 10 минут при комнатной температуре, чтобы понизить внутриклеточное pH. NHE-3-опосредованное восстановление нейтрального внутриклеточного pH инициировали (через 10 мин после вымывания соединения) путем добавления буферного раствора Na-HEPES. Для анализа NHE3 крыс буферный раствор Na-HEPES содержал 0,4 мкМ этилизопропиламилорида (EIPA, селективный антагонист активности NHE-1, который не ингибирует NHE-3). За изменениями внутриклеточного pH наблюдали с использованием FLIPR Tetra® (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) путем возбуждения при λ_{ex} от 439 до 505 нм и измерения флуоресценции BCECF при λ_{em} 538 нм. Исходную степень изменения отношения флуоресценции использовали как меру NHE-опосредованной активности Na^+/H^+, и ее представляли как изменение отношения флуоресценции в минуту. Исходные степени наносили на график как среднее 2 или более повторений, и величины pIC_{50} оценивали с использованием GraphPad Prism.

[0585]

Таблица 3. Иллюстративные данные в анализе постоянного ингибирования клеток человека

Результат	**Интервал pIC_{50}**	**Интервал ингибирования, %**
A	NHE3 pIC_{50}< 6	NHE3<40%
B	NHE3 pIC_{50} 6-7	40-70%
C	NHE3 pIC_{50}> 7	> 70%

Постоянное ингибирование в клетках человека		
Пример	**pIC50**	**Ингибирование, %**
1	C	B
2	C	C
3	C	C
4	C	B

5	C	C
6	A	A
7	C	C
8	A	A
9	B	B
10	C	C
11	C	C
12	B	B
13	A	A
14	A	A
15	A	A
16	C	B
17	C	C
18	C	B
19	A	A
20	A	A
21	A	C
22	C	C
23	C	C
24	C	C
25	C	C
26	C	C
27	C	C
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C

32	C	C
33	C	C
34	C	C
35	C	C
36	C	C
37	C	B
38	A	A
39	C	A
40	A	A
41	C	C
42	C	C
43	C	C
44	B	C
45	C	C
46	C	C
47	C	C
48	B	C
49	C	C
50	C	B
51	C	B
52	C	C
53	C	C
54	C	B
55	C	C
56	C	C
57	C	C
58	C	C

59	C	C
60	C	C
61	C	C
62	A	A
63	B	B
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	B	B
68	C	C
69	B	C
70	C	C
71	A	B
72	B	C
73	A	B
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	C	C
79	B	C
80	B	B
81	B	C
82	B	C
83	B	C
84	C	C
85	C	C

86	C	C
87	C	C
88	C	C
89	C	C
90	B	C
91	C	C
92	C	C
93	C	C
94	C	C
95	C	C
96	C	C
97	C	C
98	C	C
99	B	C
100	C	C
101	C	B
102	C	C
103	C	C
104	C	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
108	C	C
109	C	C
110	C	C
111	C	C
112	C	C

113	C	C
114	C	C
115	C	C
120	C	C
121	C	A
122	C	C
123	C	C
124	B	C
126	C	B
127	C	A
128	C	A
129	C	A
130	B	C
131	B	C
132	C	C
133	C	C
134	C	C
135	C	C
136	C	C
137	C	C
142	C	C
143	C	C
146	C	A
154	C	C

Пример **182**: ***Длительное ингибирование апикальной секреции кислоты в клеточных культурах монослоев органоидов человека***

[0586] [0590] Базальная среда (BM) состояла из дополненного DMEM/F12, содержащего 10 мМ HEPES (Invitrogen, 15630-080), 1:100

Glutamax (Invitrogen, 35050-061) и 1:100 пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, 15140-122). Дополненная базальная среда (SBM) содержала 1:100 N2 (Invitrogen, 17502-048), 1: 50 B27 (Invitrogen, 12587-010), 1 мМ N-ацетилцистеина (Sigma, A9165) и 10 нМ [Leu15]-гастрина I (Sigma, G9145). Используемые факторы роста включали в себя 50 нг на мл EGF мыши (Peprotech, 315-09), 100 нг на мл белка Noggin мыши (Peprotech, 250-38), 500 нг на мл R-спондина 1 человека (R&D, 4645-RS), 100 нг на мл Wnt-3a мыши (R&D, 1324-WN), 20 мкМ Y-27632 (Tocris, 1254), 10 мМ никотинамида (Sigma, N0636), 500 нМ A83-01 (Tocris, 2939), 10 мкМ SB202190 (Tocris, 1264). Трансвелы представляли собой 24-луночные вставки Transwell (Corning) с полиэфирной мембраной с порами размером 0,4 мкм. Культуры инкубировали при 37°C в 5% CO_2.

[0587] Органоиды подвздошной кишки человека культивировали в WENRNAS (Wnt, EGF, Noggin, R-спондин 1, никотинамид, A83-01, SB202190) и, как правило, выращивали в течение 7-12 дней до высевания монослойных культур в чашки Петри. В 0 день культуры органоидов, заключенные в Matrigel, обрабатывали TrypLE Express для разрушения органоидов на маленькие кусочки и/или отдельные клетки. Клетки ресуспендировали до 0,5 × 10^6 клеток/мл в SBM, содержащей WENRAY (Wnt, EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01, Y-27632). После этой стадии 200 мкл клеточной суспензии высевали на апикальную сторону 24-луночной Transwell (100000 клеток/лунка), а на базолатеральную сторону добавляли 600 мкл SBM с WENRAY. Клетки подвздошной кишки дифференцировали с использованием ENRA (EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01) в 3 день. Цвет апикального отделения изменялся от розового или оранжевого до желтого вследствие увеличения экспрессии NHE3 после дифференцировки.

[0588] Каждую лункус монослойной культуройподвздошной кишки человека дважды промывали свежей SBM на апикальной стороне в 6 день до введения соединения. Все исходные растворы соединений представляли собой 10 мМ растворы в ДМСО. Каждый исходный раствор соединения отдельно смешивали со свежей SBM, чтобы получить конечную концентрацию 1 мкМ, и вводили только на апикальную сторону монослоя (общий объем 200 мкл). ДМСО в эквивалентной концентрации использовали в качестве контрольной среды. Каждое соединение вводили в две лунки. В 8 день с помощью pH-селективного электродаизмерялирН апикальной среды, чтобы определить способность иллюстративных соединений осуществлять

длительное ингибирование активности NHE3 в системе монослойной культуры человека путем предотвращения секреции протонов в апикальный отдел. Каждое из параллельных значений апикального pH для каждого иллюстративного соединения сравнивали со средним лунок с ДМСО и выражали как процентное ингибирование апикальной секреции кислоты.

Таблица 4:

Результат	**Ингибирование, % (сегмент ЖКТ)**
A	< 50%
B	50-70%
C	> 70%

Пример	**Ингибирование, % (подвздошная кишка)**	**ингибирование, % (двенадцатиперстная кишка)**
17	B	B
23	B	B
24	A	B
26	B	B
28	B	B
29	C	C
31	C	C
32	C	C
33	C	C
34	B	B
35	C	C
36	C	C
41	B	C
42	C	C

43	B	C
45	B	C
49	C	C
52	C	C
55	A	B
78	C	C
91	B	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
109	C	C
110	C	C
115	C	C
122	C	C
123	C	C
126	A	A

Пример 183: ***Увеличение трансэпителиальной устойчивости в монослойных клеточных культурах органоидов человека***

[0589] Базальная среда (BM) состояла из расширенного DMEM/F12, содержащего 10 мМ HEPES (Invitrogen, 15630-080), 1:100 Glutamax (Invitrogen, 35050-061) и 1:100 пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, 15140-122). Дополненная базальная среда (SBM) содержала 1:100 N2 (Invitrogen, 17502-048), 1: 50 B27 (Invitrogen, 12587-010), 1 мМ N-ацетилцистеина (Sigma, A9165) и 10 нМ [Leu15]-гастрина I (Sigma, G9145). Используемые факторы роста включали в себя 50 нг на мл EGF мыши (Peprotech, 315-09), 100 нг на мл белка Noggin мыши (Peprotech, 250-38), 500 нг на мл R-спондина 1 человека (R&D, 4645-RS), 100 нг на мл Wnt-3a мыши (R&D, 1324-WN), 20 мкМ Y-27632 (Tocris, 1254), 10 мМ никотинамида (Sigma, N0636), 500 нМ A83-01 (Tocris, 2939), 10 мкМ SB202190 (Tocris, 1264). Трансвелы представляли собой 24-

луночные вставки Transwell (Corning) с полиэфирной мембраной с порами размером 0,4 мкм. Культуры инкубировали при 37°C в 5% CO_2.

[0590] Органоиды двенадцатиперстной кишки человека культивировали в WENRNAS (Wnt, EGF, Noggin, R-спондин 1, никотинамид, A83-01, SB202190) и, как правило, выращивали в течение 7-12 дней до высевания монослойных культур в чашки Петри. В 0 день культуры органоидов, заключенные в Matrigel, обрабатывали TrypLE Express для разрушения органоидов на маленькие кусочки и/или отдельные клетки. Клетки ресуспендировали до 0,5 × 10^6 клеток/мл в SBM, содержащей WENRAY (Wnt, EGF, noggin, R-спондин 1, A83-01, Y-27632). После этой стадии 200 мкл клеточной суспензии высевали на апикальную сторону 24-луночной Transwell (100000 клеток/лунка), а на базолатеральную сторону добавляли 600 мкл SBM с WENRAY. Клетки двенадцатиперстной кишкидифференцировали с использованием ENA (EGF, noggin, A83-01) в 3 день. Цвет апикального отделения изменялся от розового или оранжевого до желтого вследствие увеличения экспрессии NHE3 после дифференцировки.

[0591] Каждую лунку с монослойной культурой двенадцатиперстной кишки человека дважды промывали свежей SBM на апикальной стороне в 6 день или 7 день до введения. Все исходные растворы соединений представляли собой 10 мМ растворы в ДМСО. Каждый исходный раствор соединения отдельно смешивали со свежей SBM, чтобы получить конечную концентрацию 1 мкМ, и вводили только на апикальную сторону монослоя (общий объем 200 мкл). ДМСО в эквивалентной концентрации использовали в качестве контрольной среды. Каждое соединение вводили в две лунки. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС, TEER) использовали как количественный способ измерения проницаемости плотных контактов. Величины ТЭС записывали (MERS00002, Millipore) до введения и через 30 мин и 1 ч после введения для всех лунок. Каждое из параллельных значений ТЭС после обработки корректировали на индивидуальное исходное ТЭС лунки. Исходное скорректированное ТЭС для каждого иллюстративного соединения сравнивали со средним лунок с ДМСО и выражали как процент ТЭС от контрольной среды.

Таблица 5:

Результат	**ТЭС (% от среды)**

A	< 100%
B	100-130%
C	> 130%

Пример	ТЭСчерез 30 минут (% от среды)	ТЭСчерез 60 минут (% от среды)
17	B	B
24	B	B
30	B	B
31	B	C
32	B	C
33	B	C
41	B	B
42	B	C
43	B	B
91	B	B
105	C	C
106	C	C
107	C	B
110	C	B
115	B	B
126	B	B

Пример 184: ***Ингибирование абсорбции натрия в кишечнике у мышей***

[0592] Измеряли экскрецию натрия с мочой и калом, чтобы оценить способность некоторых иллюстративных соединений ингибировать абсорбцию натрия из полости кишечника. Кроме того,

сделана оценка отсутствия или наличия диареи в ответ на лечение соединением. Самцы мышей CD-1 в возрасте приблизительно восемь недель приобретены в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяли в количестве 6 особей на клетку и акклиматизировали в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормили кормом для грызунов Harlan Teklad Global TD. 160470 (Маддисон, Висконсин), стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 с добавлением 0,4% неорганического фосфора. Животные имели свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержались в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. Для запуска исследования мышей взвешивали, а затем помещали в отдельные метаболические клетки. После 3-дневного периода акклиматизации к метаболической клетке выполняли 24-часовой исходный сбор мочи и кала. Затем мышам (n=8/группа) вводили через желудочный зонд исследуемое соединение (15 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг, два раза в сутки с 6 утра до 3 после полудня в течение 3 последовательных дней. Каждый день регистрировали массу тела, 24-часовое потребление пищи, потребление воды, объем мочи и массу влажного кала, наряду с любыми направлениями диареи. Образцы кала сушили с использованием лиофилизатора в течение по меньшей мере 3 дней, после чего регистрировали сухую массу и рассчитывали содержание жидкости в кале на основании различия между массами влажной и сухой каловой массы. Содержание жидкости в кале на 3 день лечения соединением рассчитывали как изменение от среднего значения для группы со средой. Для образцов мочи объемы определяли гравиметрически. Кал и мочу анализировали на содержание натрия с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой или ионной хроматографии, соответственно. Образцы мочи анализировали с помощью системы ионной хроматографии (Thermo Fisher ICS-3000 или ICS-5000+) в сочетании с детекторами проводимости. Хроматографическое отделение катионов выполняли с использованием аналитической колонки IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 25 мМ метансульфоновой кислоты. Концентрации интерполировали из стандартной кривой (полученной в 10 мМ HCl) для иона натрия на основании времени удерживания и площади пика. Анализ образцов кала осуществляли с помощью атомно-эмиссионной

спектрометрии с микроволновой плазмой (MP-AES). Сухие образцы кала размалывали до мелкого порошка в гомогенизаторе и измельченные образцы (взвешенные аликвоты 400-600 мг) разлагали азотной кислотой с помощью микроволнового излучения (Mars 6). Эти разложенные образцы разбавляли 1%-ой азотной кислотой и анализировали на MP-AES Agilent 4100. Концентрации рассчитывали относительно стандартной кривой (полученной в 1% азотной кислоте) для натрия на основе интенсивности сигнала. Натрий детектировали при длине волны 588,995 нм. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия с мочой (мг/24 часа) рассчитывали умножением концентрации натрия в моче на 24-часовой объем мочи. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия с калом (мг/24 часа) рассчитывали умножением концентрации натрия в кале на 24-часовую массу сухого кала. Экскреция натрия с мочой и калом на 3 день лечения соединением была нормализована к потреблению натрия с пищей, и ее выражали как процент от среднего значения для среды.

Таблица 6:

Результат	**Экскреция Na с мочой (% от среды)**	**Экскреция Na с калом (% от среды)**	**Содержание жидкости в кале (Δот среды)**
A	> 70%	< 150%	<5
B	50-70%	150-200%	5-10
C	< 50%	> 200%	> 10

Пример	**Экскреция Na с мочой**	**Экскреция Na с калом**	**Содержание жидкости в кале**	**Диарея**
	(% от среды)	**(% от среды)**	**(Δ от среды)**	**(±)**
17	B	B	B	-
23	B	B	B	-
24	B	C	A	-
26	B	B	B	-

27	B	C	C	–
28	A	B	B	–
29	B	B	A	–
30	B	C	C	–
31	B	C	B	–
32	B	B	A	–
33	C	C	C	–
34	B	B	B	–
35	A	B	A	–
36	B	B	B	–
41	C	C	B	–
42	C	B	B	–
43	C	C	C	–
45	A	A	A	–
49	A	A	A	–
52	B	C	B	–
53	A	A	B	–
55	A	B	B	–
78	A	A	A	–
88	B	B	B	–

Пример 185: ***Ингибирование абсорбции натрия в кишечнике у крыс***

[0593] Измеряли экскрецию натрия с мочой и оценивали форму кала, чтобы оценить способность некоторых иллюстративных соединений ингибировать абсорбцию натрия из полости кишечника. Самцы крыс линии Спраг-Доули в возрасте восемь недель приобретены в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяли в количестве 2 особей на клетку и акклиматизировали в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормили кормом для грызунов Harlan Teklad Global TD. 160470 (Маддисон,

Висконсин), стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 с добавлением 0,4% неорганического фосфора. Животные имели свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержались в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. В день начала исследования крысам (n=5/группа) вводили с помощью желудочного исследуемое соединение или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Непосредственно после введения дозы животных помещали в отдельные метаболические клетки. Через 13 часов после введения дозы собирали образцы мочи и оценивали форму кала. Кроме того, измеряли и регистрировали массу потребляемой пищи за 13-часовой период. Форму кала оценивали в соответствии с традиционной шкалой, связанной с повышением содержания воды в кале для наиболее влажных образцов в воронке для сбора в клетке (1, нормальный комок; 2, комок, прилипший к стенкам воронки для сбора из-за влаги; 3, утрата нормальной формы комка; 4, полная утрата формы с промоканием; 5, выраженные потоки жидкого кала). Оценку формы кала (FFS) рассчитывали для каждой группы как медиану значений FFS каждой отдельной крысы в группе и представляли в Таблице 7. Образцы кала сушили с использованием лиофилизатора в течение по меньшей мере 3 дней, после чего регистрировали массу сухого кала и рассчитывали содержание жидкости в кале на основании различия между массами влажной и сухой каловой массы. Содержание жидкости в кале рассчитывали как изменение по сравнению со средним значением для группы со средой. Для образцов мочи объемы определяли гравиметрически. Образцы мочи анализировали с помощью системы ионной хроматографии (Thermo Fisher ICS-3000 или ICS-5000+) в сочетании с детекторами проводимости. Хроматографическое отделение катионов выполняли с использованием аналитической колонки IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 25 мМ метансульфоновой кислоты. Концентрации интерполировали из стандартной кривой (полученной в 10 мМ HCl) для натрия на основании времени удерживания и площади пика. Тринадцатичасовую экскрецию натрия с мочой (мг/13 часов) рассчитывали умножением концентрации натрия в моче на 13-часовой объем мочи. Экскреция натрия с мочой при лечении соединением была нормализована к потреблению натрия с пищей, и ее выражали как процент от среднего значения для среды.

Таблица 7:

Результат	**Na с мочой (% от среды, из/в)**
A	> 70%
B	40-70%
C	< 40%

Пример	**Доза (мг/кг)**	**Na с мочой (% от среды, из/в)**	**FFS (1-5)**
41	0,003	A	2
41	0,01	A	2
41	0,03	B	2
41	0,1	C	5
115	0,003	A	1
115	0,01	A	2
115	0,03	A	2
115	0,1	C	2
107	0,03	B	3
107	0,1	B	3
107	0,3	C	3
120	0,03	A	2
120	0,1	B	3
120	0,3	C	4
132	0,03	A	3
132	0,1	B	3
132	0,3	C	5

123	0,03	A	3
123	0,1	B	3
123	0,3	C	3
122	0,03	A	2
122	0,1	A	2
122	0,3	B	3
133	0,03	A	3
133	0,1	C	3
133	0,3	C	3
143	0,03	B	3
143	0,1	C	3
143	0,3	C	4

Пример 186: ***Ингибирование абсорбции натрия и фосфора в кишечнике в модели равновесия на крысах***

[0594] Измеряют экскрецию натрия с мочой и калом наряду с экскрецией фосфора с мочой, чтобы оценить способность некоторых иллюстративных соединений ингибировать абсорбцию натрия и фосфора из полости кишечника. Кроме того, выполняют оценку формы кала в ответ на лечениесоединением. Самцы крыс линии Спраг-Доули в возрасте приблизительно восемь недель приобретают в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяют в количестве 2 особей на клетку и акклиматизируют в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормят кормом для грызунов Harlan Teklad Global TD. 160470 (Маддисон, Висконсин), стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 с добавлением 0,4% неорганического фосфора. Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при обращенном цикле день/ночь с 6 вечера до 6 утра. Для запуска исследования крыс взвешивают, а затем помещают в отдельные метаболические клетки. После 2-дневного периода акклиматизации к метаболической клетке выполняют 24-часовой исходный сбор мочи и кала. Затем крысам (n=6/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при

объеме дозы 5 мл/кг, два раза в сутки с 6 утра до 3 после полудня в течение 3 последовательных дней. Каждый день регистрируют массу тела, 24-часовое потребление пищи, потребление воды, объем мочи и массу влажного кала, наряду с любыми направлениями диареи. Образцы кала сушат с использованием лиофилизатора в течение по меньшей мере 3 дней, после чего регистрируют массу сухого кала и рассчитывают содержание жидкости в кале на основании различия между массами влажной и сухой каловой массы. Содержание жидкости в кале на 3 день лечения соединением рассчитывают как изменение от среднего значения для группы со средой. Для образцов мочи объемы определяют гравиметрически. Кал и мочу анализируют на содержание натрия и фосфора с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой или ионной хроматографии, соответственно. Образцы мочи анализируют с помощью системы ионной хроматографии (Thermo Fisher ICS-3000 или ICS-5000+) в сочетании с детекторами проводимости. Хроматографическое отделение катионов выполняют с использованием аналитической колонки IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 25 мМ метансульфоновой кислоты. Хроматографическое разделение анионов выполняют с использованием аналитической колонки IonPac AS18 (Thermo Fisher) 2 × 250 мм с изократическим элюированием с использованием 35 мМ гидроксида калия. Концентрации интерполируют из стандартной кривой (полученной в 10 мМ HCl) для каждого иона на основании времени удерживания и площади пика. Анализ образцов кала осуществляют с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой (MP-AES). Сухие образцы кала размалывают до мелкого порошка в гомогенизаторе и измельченные образцы (взвешенные аликвоты 400-600 мг) разлагают с использованием азотной кислоты с помощью микроволнового излучения (Mars 6). Эти разложенные образцы разбавляют 1%-ой азотной кислотой и анализируют на MP-AES Agilent 4100. Концентрации интерполируют из стандартной кривой (полученной в 1% азотной кислоте) для натрия на основе интенсивности сигнала. Натрий детектируют при длине волны 588,995 нм. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия и фосфора с мочой (мг/24 часа) рассчитывают умножением концентрации натрия или фосфора в моче, соответственно, на 24-часовой объем мочи. Двадцатичетырехчасовую экскрецию натрия с калом (мг/24 часа) рассчитывают умножением концентрации натрия в кале на 24-часовую

массу сухого кала. Экскреция натрия с мочой и калом и экскреция фосфора с калом на 3 день лечения соединением нормализована к потреблению натрия или фосфора с пищей, соответственно, и ее выражают как процент от среднего значения для среды.

Пример 187: ***Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта при запоре, вызванном опиоидами***

[0595] Транзит пищи по желудочно-кишечному тракту измеряют у мышей, которых лечили периферически действующим агонистом μ-опиоидных рецепторов лоперамидом, чтобы оценить способность некоторых иллюстративных соединений восстанавливать моторику желудочно-кишечного тракта в модели запора, вызванного опиоидами. Самок крыс линии CD1 в возрасте приблизительно восемь недель приобретают в Envigo (Ливермор, Калифорния), их поселяют в количестве 4 особей на клетку и акклиматизируют в течение по меньшей мере 48 часов до начала исследования. Животных кормят стандартнымкормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 (Мэдисон, Висконсин). Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего периода акклиматизации и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. После ночи натощак со свободным доступом к воде животным (n=5/группа) вводят с помощью желудочного зонда различные дозы исследуемого соединения или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Приблизительно через пятнадцать минут после перорального введения исследуемого соединения или среды животным вводят с помощью подкожной инъекции лоперамид (от 0,3 до 6 мг/кг) или среду (30: 70 ПГ: 0,9% NaCl) при объеме дозы 5 мл/кг. Через пятнадцать минут животным вводят перорально краситель синий Эванса (6%) при объеме дозы 100 мкл. Через 30 минут животных умерщвляют ингаляцией диоксида углерода, и измеряют и регистрируют длину от привратника желудка до отростка слепой кишки (всю длину тонкого кишечника) и длину от привратника желудка до фронта красителя синего Эванса. Для отдельного животного длину прохождения фронта красителя синего Эванса делят на полную длину тонкого кишечника, измеренную от привратника желудка до отростка слепой кишки и умножают на 100, чтобы получить расстояние в тонком кишечнике, которое проходит краситель, в процентах. У животных, которым перорально вводили среду и подкожно вводили среду (среда/среда), фронт красителя синего Эванса проходит приблизительно 70% от длины тонкого

кишечника за 30-минутный период. У животных, которым перорально вводили среду и подкожно вводили лоперамид (среда/лоперамид), фронт красителя синего Эванса проходит приблизительно 25% от длины тонкого кишечника за 30-минутный период, указывая на уменьшение моторики желудочно-кишечного тракта в ответ на лоперамид. Влияние иллюстративных соединений на моторику ЖКТ в присутствии лоперамида рассчитывают как способность восстанавливать длину транзита среда/среда по сравнению с транзитом среда/лоперамид, выраженную в процентах.

Таблица 8:

Результат	**Восстановление транзита, %**
A	< 20%
B	20-40%
C	> 40%

Пример	**Доза (мг/кг)**	**Восстановление транзита, %**
Стандарт	15	C
41	15	A
115	15	B
132	15	C
123	15	A

Стандарт	15	C
43	15	A
43	1,5	B
43	5	A

Пример 188: ***Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта при рассеянном склерозе***

[0596] Время транзита по желудочно-кишечному тракту измеряют для оценки способности некоторых иллюстративных соединений восстанавливать моторику желудочно-кишечного тракта в модели рассеянного склероза. Пациенты с рассеянным склерозом (РС) часто ощущают запор и другие нарушения желудочно-кишечного тракта, связанные с нарушенной моторикой желудочно-кишечного

тракта. Мышиная модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (EAE) представляет собой одну из наиболее часто используемых животных моделей для изучения рассеянного склероза (РС), в которой иммунизация по отношению к CNS-специфичному антигену приводит к воспалению центральной нервной системы. Эта модель приводит к ряду острых, хронических и рецидивирующих симптомов, которые приводят к различным степеням прогрессирующего паралича и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

[0597] Возраст животных составляет 8-16 недель в начале исследования, и их кормят стандартным кормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 (Мэдисон, Висконсин). Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. EAE вызывают у самок мышей инъекцией комбинации антигена (MOG35-55, подкожно) в полном адъюванте Фрейнда (CFA) и коклюшного токсина (PTX, внутрибрюшинно). После развития соматических двигательных симптомов обычно через 10 или более дней после иммунизации, мышам с EAE вводят с помощью желудочного зонда исследуемое соединение при различных дозах (от 0,01 до 30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Исследуемое соединение вводят в виде однократной дозы или два раза в сутки в виде нескольких доз. За массой выделенного кала наблюдают в течение стандартизованного периода времени (1-24 часа) и регистрируют количество фекальных комочков, массу кала и массу сухого кала. Полное время транзита по желудочно-кишечному тракту определяют при пероральном введении карминового красного или синего Эванса и путем расчета скрытого периода до появления красителя в кале. Транзит по тонкому кишечнику определяют путем введения карминового красного или синего Эванса с помощью желудочного зонда и измерения расстояния до переднего фронта красителя по сравнению с полной длиной тонкого кишечникачерез от 15 минут до двух часов после перорального введения красителя. Перистальтику толстой кишки оценивают путем измерения времени выведения одного стеклянного шарика, введенного на стандартизованном расстоянии в дистальный отдел толстой кишки. Влияние иллюстративных соединений на моторику ЖКТ у мышей с EAE рассчитывают, как способность восстанавливать длину транзита до величин, наблюдаемых у

контрольных мышей, от величин, наблюдаемых при EAE, которую лечили средой, выраженную в процентах.

Пример 189: ***Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта при заболевании Паркинсона***

[0598] Время транзита по желудочно-кишечному тракту измеряют для оценки способности некоторых иллюстративных соединений восстанавливать моторику желудочно-кишечного тракта в модели болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона (БП, PD) представляет собой нейродегенеративное расстройство, которое характеризуется хронической и прогрессирующей двигательной недостаточностью. Пациенты PD также ощущают значительные симптомы, не связанные с двигательной недостаточностью, в том числе запор и другие нарушения работы желудочно-кишечного тракта, связанные с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта. Токсин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTP) широко используется для разработки животных моделей для исследования новых способов лечения при БП. Эта модель приводит к изменениям двигательной активности и патологии, которая напоминает БП, и сообщалось, что демонстрирует нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (*Scientific Reports*, 2016 6: 30269).

[0599] Возраст животных составляет 8-16 недель в начале исследования, и их кормят стандартнымкормом для лабораторных грызунов Harlan Teklad Global 2018 (Мэдисон, Висконсин). Животные имеют свободный доступ к пище и воде в течение исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при стандартном цикле день/ночь с 6 утра до 6 вечера. БП вызывают у мышей несколькими, обычно четырьмя, внутрибрюшинными инъекциями MPTP. После введения MPTP, обычно через 4-20 дней после инъекции, мышам с БП вводят с помощью желудочного зонда исследуемое соединение при различных дозах (от 0,01 до 30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг. Исследуемое соединение вводят однократно или два раза в сутки в виде нескольких доз. За массой выделенного кала наблюдают в течение стандартизованного периода времени (1-24 часа) и регистрируют количество фекальных комочков, массу кала и массу сухого кала. Полное время транзита по желудочно-кишечному трактуопределяют при пероральном введении карминового красного или синего Эванса и путем расчета скрытого периода до появления красителя в кале. Транзит по тонкому

кишечнику определяют путем введения карминового красного или синего Эванса с помощью желудочного зонда и измерения расстояния до переднего фронта красителя по сравнению с полной длиной тонкого кишечникачерез от 15 минут до двух часов после перорального введения красителя. Перистальтику толстой кишки оценивают путем измерения времени выведения одного стеклянного шарика, введенного на стандартизованном расстоянии в дистальный отдел толстой кишки. Влияние иллюстративных соединений на моторику ЖКТ у мышей с БП рассчитывают, как способность восстанавливать расстояние транзита до величин, наблюдаемых у контрольных мышей, от величин, наблюдаемых у мышей с БП, которую лечили средой, выраженную в процентах.

Пример 190: ***Влияние на артериальное давление в моделях чувствительной к соли гипертензии***

[0600] Артериальное давление измеряют для оценки способности некоторых иллюстративных соединений ослаблять гипертензию в модели чувствительной к соли гипертензии. Солечувствительные крысы Даля (DSS) представляют собой хорошо охарактеризованную модель солечувствительной гипертензии и поражения органа-мишени. Солечувствительную гипертензию создают у крыс DSS путем повышения содержания NaCl в рационе от 0,49% до 4% NaCl в течение периода 1-4-недели. Крыс DSS, у которых поддерживают 0,49% NaCl, используют как контрольную группу. Возраст животных составляет 6-10 недель в начале исследования, и они имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при 12-часовом цикле день/ночь. Крысам (n=6-8/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение (0,01-30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг, два раза в сутки в течение 1-3 недель, при этом поддерживая рацион с 4% NaCl. Артериальное давление измеряют раз в неделю с помощью плетизмографии с хвостовой манжетой. 24-часовой сбор мочи также выполняют один раз в неделю путем помещения животных в отдельные метаболические клетки.

Пример 191: *Влияние на сердечную функцию в моделях сердечной недостаточности*

[0601] Серийную эхокардиографию используют для измерения сердечной функции и морфологии для оценки способности некоторых иллюстративных соединений улучшать сердечную функцию, структуру и нейрогуморальную активацию в модели сердечной недостаточности

на крысах. Для индуцирования сердечной недостаточности за счет постоянного лигирования левой основной коронарной артерии используют самцов солечувствительных крыс Даля (DSS) или самцов крыс Льюиса. Возраст животных составляет 6-10 недель в начале исследования, и они имеют свободный доступ к пище и воде в течение всего исследования и содержатся в комнате с контролируемой температурой и влажностью при 12-часовом цикле день/ночь. Крысам (n=6-10/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение (0,01-30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг два раза в сутки в течение 1-8 недель. Серийную эхокардиографию выполняют один раз в неделю для оценки признаков зависимого от времени ремоделирования миокарда (HWI, LVI, размер камеры), зависимых от времени изменений функции сердца (EF, dP/dt, LVEDP) и зависимой от времени морфометрии сердца (HWI, LVI, LVEDV, LVESV). Конечную оценку зависимой от нагрузки и независимой от нагрузки функции левого желудочка выполняют с использованием анализа петли давление-объем. Увеличение внеклеточного объема оценивают путем измерения уровня чувствительных к объему гормонов ANP и BNP.

Пример 192: ***Уменьшение боли при IBS-C уменьшении висцеральной гиперчувствительности у крыс***

[0602] Способность некоторых иллюстративных соединений уменьшать гиперчувствительность толстой кишки к растяжению шара (CRD) в модели висцеральной гиперчувствительности на крысах измеряют путем оценки абдоминального сгибательного рефлекса (AWR) крыс и путем измерения электромиографических ответов (EMG). Висцеральную гиперчувствительность вызывают путем инфузии самцам детеньшей крыс линии Спраг-Доули в возрасте 10 дней 0,2 мл 0,5% раствора уксусной кислоты в солевом растворе в толстую кишку на 2 см от анального отверстия. Контрольные крысы получают эквивалентный объем солевого раствора. Затем висцеральную гиперчувствительность оценивают у этих крыс во взрослом возрасте между 8 и 12 неделями. Крысам (n=4-10/группа) вводят через желудочный зонд исследуемое соединение (0,01-30 мг/кг) или среду (3 мМ HCl, 0,01% твин 80) при объеме дозы 5 мл/кг два раза в сутки в течение 2 недель до оценки висцеральной гиперчувствительности. Висцеральную гиперчувствительность измеряют путем оценки ответа на CRD. Под мягкой седацией 1% метогекситалом натрия, гибкий шар, присоединенный к трубке Tygon, вводят на 8 см в нисходящую ободочную кишку и прямую

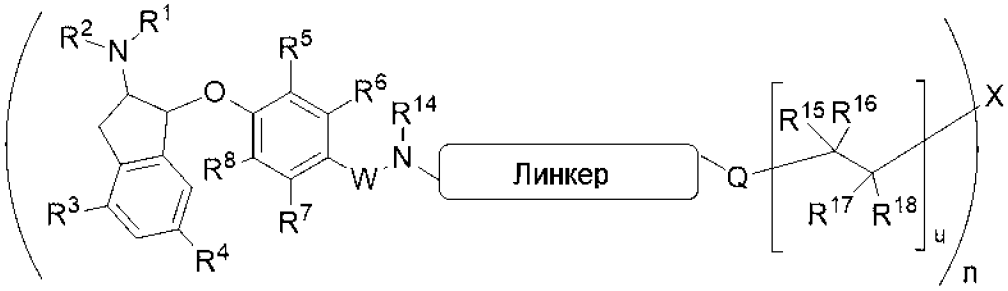
кишку через анальное отверстие и закрепляют на месте, приклеивая трубку к хвосту. Приблизительно через 30 минут осуществляют CRD путем быстрого наполнения шара до различных давлений (от 10 до 80 мм рт. ст.), измеренных с помощью сфигмоманометра, присоединенного к датчику давления, в течение 20 секундного периода с последующим 2-х минутным периодом отдыха. Поведенческие реакции на CRD измеряют путем оценки AWR наблюдателем, которому неизвестна группа лечения, и присвоения оценки AWR следующим образом: 1, нормальное поведение без реакции; 2, сокращение мышц брюшной полости; 3, поднятие стенки брюшной полости; 4, изгибание тела и поднятие тазовых структур. Ответы EMG измеряют непрерывно в ответ на CRD с помощью двух электродов, имплантированных по меньшей мере одной неделей ранее в наружную косую мышцу, и рассчитывают как площадь под кривой EMG в ответ на CRD

Эквиваленты

[0603] Специалисты в данной области техники поймут или могут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, различные эквиваленты конкретных вариантов реализации изобретения, конкретно описанных в данном описании. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены объемом следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

линкер представляет собой $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C, $-NHC(O)NH-$, $-(CHR^{13})_p-$ или C_3-C_6циклоалкил;

W независимо представляет собой в каждом случае $S(O)_2$, C(O) или $-(CH_2)_m-$; Z независимо представляет собой в каждом случае связь, C(O) или $-C(O)NH-$;

Y независимо представляет собой в каждом случае O, S, NH, $N(C_1-C_3$алкил) или $-C(O)NH-$;

Q представляет собой связь, NH, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)N(CH_3)-$ или $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$;

m равен целому числу от 1 до 2;

n равен целому числу от 1 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; или

R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1–C_6алкилом, C_2–C_6алкенилом, C_4–C_8циклоалкенилом, C_2–C_6алкинилом, C_3–C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1–C_6алкил, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH. CN, $-NO_2$, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, OH, NH_2, CN или NO_2;

R^{13} независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1–C_6алкил, C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{14} независимо представляет собой в каждом случае H, C_1–C_6алкил или C_1–C_6галогеналкил; или

R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае 5–6-членного гетероциклила, причем каждый C_3–C_8 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3–C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, содержащего 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19}; и

R^{19} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2, оксо, C_1–C_6алкил, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6алкокси;

при условии, что:

(1) когда X представляет собой H, n равен 1;

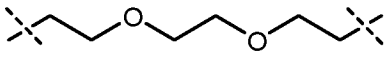
(2) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

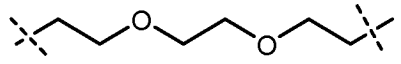
(3) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или N;

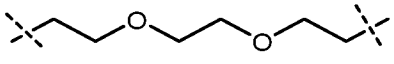
(4) когда n равен 4, X представляет собой C;

(5) одновременно только один из Q или X представляет собой –NHC(O)NH–,

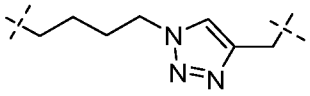
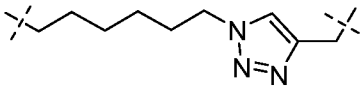
(6) R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, не могут образовывать пирролидинил;

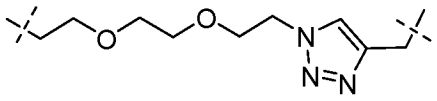
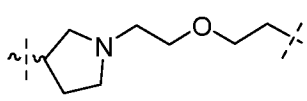
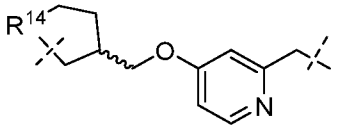
(7) когда R^1 и R^2 представляют собой метил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ;

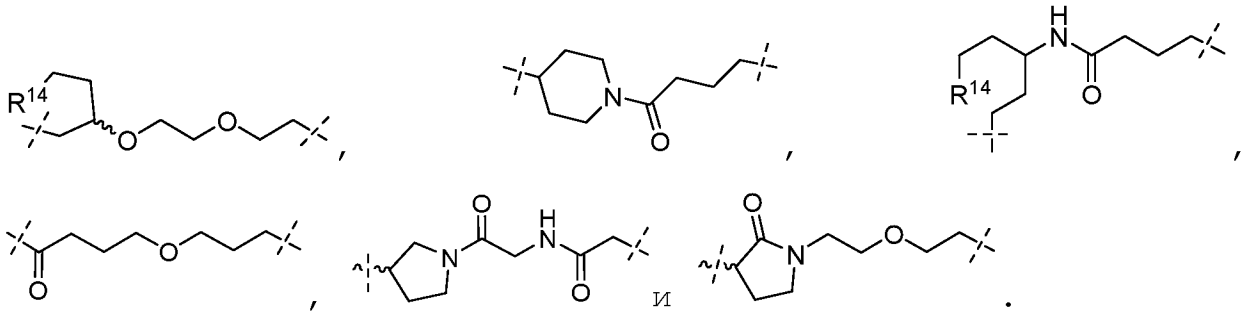
(8) когда R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ; и

(9) когда R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-аминопиперидин-1-ил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5, R^6, R^7и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой .

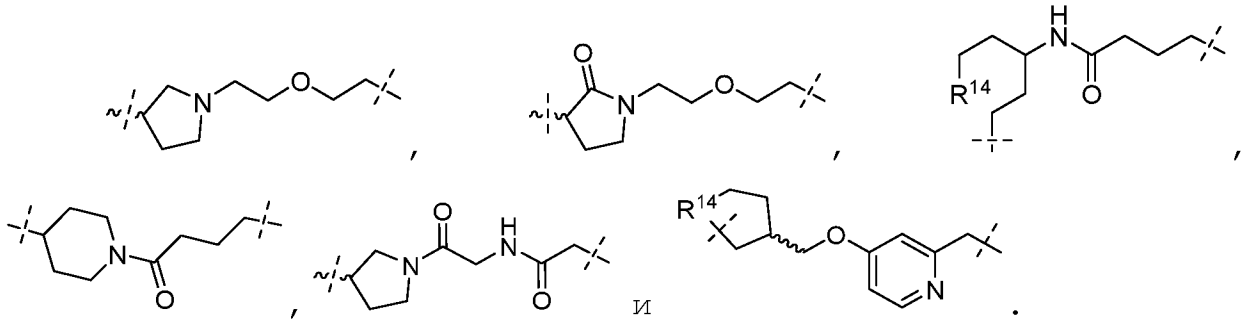
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер выбран из группы, состоящей из

, ,

, , ,



3. Соединение по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что линкер выбран из группы, состоящей из



4. Соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой C_1–C_6алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1–4, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой метил.

6. Соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более H, галогеном, $-NR^9R^{10}$ или C_1–C_6алкилом.

7. Соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более оксо.

8. Соединение по любому из пп. 1, 2, 3, 6 или 7, отличающееся тем, что R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать пиперидинил или пиперазинил, причем пиперидинил или пиперазинил необязательно замещен одним или более оксо, галогеном, $-NR^9R^{10}$ или C_1–C_6алкилом.

9. Соединение по любому из пп. 1–8, отличающееся тем, что R^9 и R^{10} представляют собой C_1–C_6алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1, 6, 8 или 9, отличающееся тем, что R^9 и R^{10} представляют собой метил.

11. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_1–C_6алкила, C_1–C_6алкокси, C_1–C_6галогеналкила и C_1–C_6галогеналкокси.

12. Соединение по любому из пп. 1–11, отличающееся тем, что R^3 представляет собой галоген, CN или C_1–C_6алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил.

14. Соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой галоген или C_1–C_6алкил.

15. Соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой F, Cl или метил.

16. Соединение по любому из пп. 1–15, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H, галоген, C_1–C_6алкил или OR^9.

17. Соединение по любому из пп. 1–16, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H, F или метил.

18. Соединение по любому из пп. 1–17, отличающееся тем, что R^6, R^7 и R^8 представляют собой H, галоген или C_1–C_6алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1–17, отличающееся тем, что R^6, R^7 и R^8 представляют собой H.

20. Соединение по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что Q представляет собой –NHC(O)NH–.

21. Соединение по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что Q представляет собой связь.

22. Соединение по любому из пп. 1–21, отличающееся тем, что R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} представляют собой H.

23. Соединение по любому из пп. 1–22, отличающееся тем, что R^{15} и R^{17} представляют собой H, и R^{16} и R^{18} представляют собой OH.

24. Соединение по любому из пп. 1–23, отличающееся тем, что Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 1.

25. Соединение по любому из пп. 1–23, отличающееся тем, что Y представляет собой O, r равен 2, и s равен 2.

26. Соединение по любому из пп. 1–23, отличающееся тем, что s равен 0.

27. Соединение по любому из пп. 1–26, отличающееся тем, что Z представляет собой C(O).

28. Соединение по любому из пп. 1–27, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой H, C_1–C_6 алкил, гетероциклил или гетероарил, причем гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

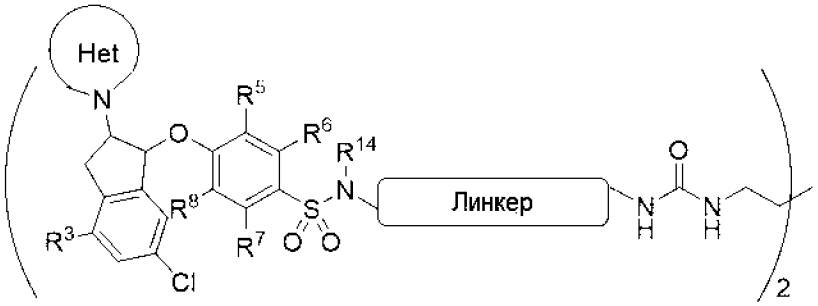
29. Соединение по любому из пп. 1–28, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^{19}.

30. Соединение по любому из пп. 1–29, отличающееся тем, что R^{19} представляет собой оксо.

31. Соединение по любому из пп. 1–30, отличающееся тем, что n равен 2.

32. Соединение по любому из пп. 1–30, отличающееся тем, что n равен 3 или 4.

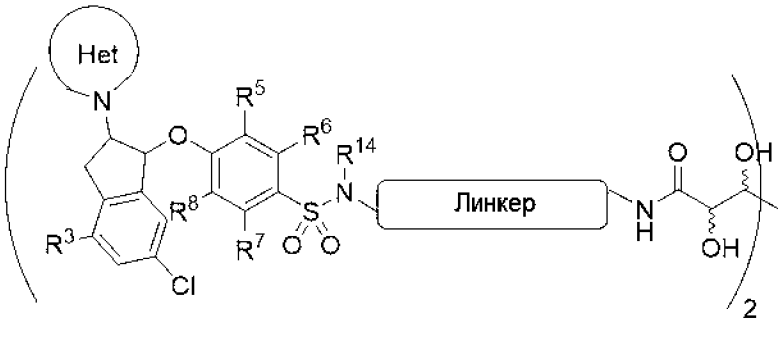
33. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ia:



(Ia),

где кольцо Het представляет R^1 и R^2, которые вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1–C_6алкилом, C_2–C_6алкенилом, C_4–C_8циклоалкенилом, C_2–C_6алкинилом, C_3–C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом.

34. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ib:

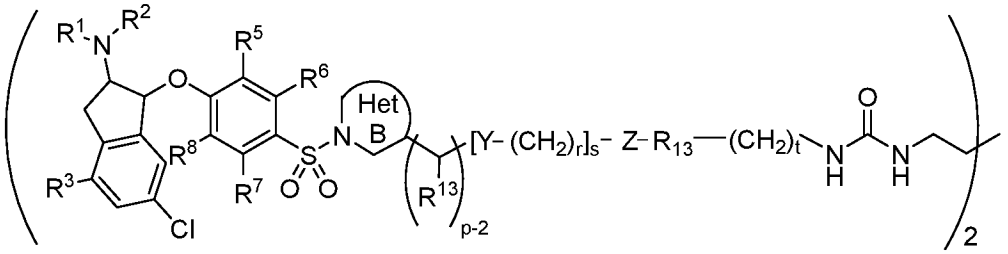


(Ib),

где кольцо Het представляет R^1 и R^2, которые вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов,

выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом.

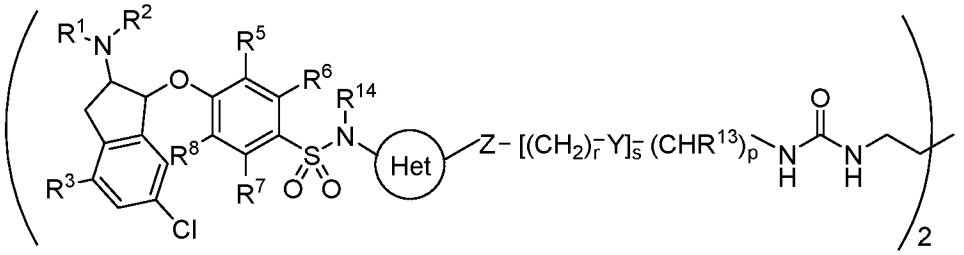
35. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ic:



(Ic),

где Het B представляет C_3-C_8 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

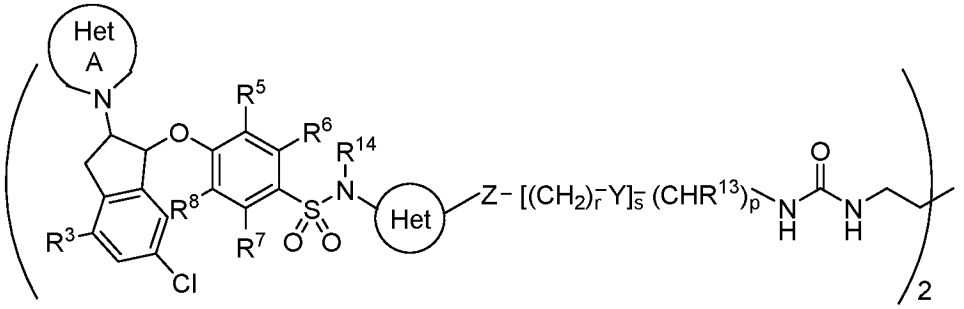
36. Соединение по п. 1, имеющее формулу Id:



(Id),

где Het представляет собой R^{13}, который представляет C_4-C_8циклоалкенил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

37. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ie:

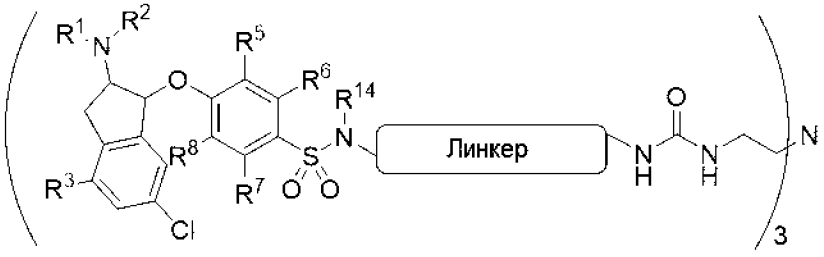


(Ie)

где кольцо Het A представляет R^1 и R^2, которые вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; и

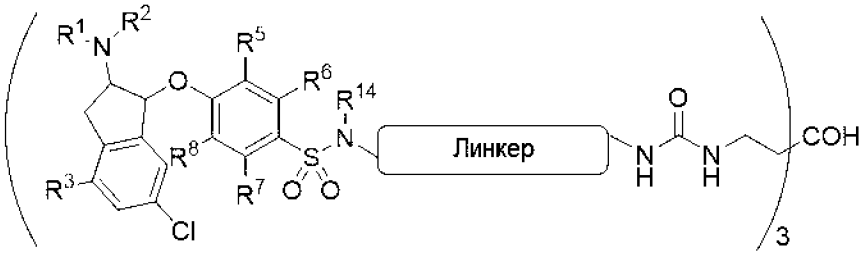
Het представляет собой R^{13}, который представляет C_4-C_8циклоалкенил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19}.

38. Соединение по п. 1, имеющее формулу If:



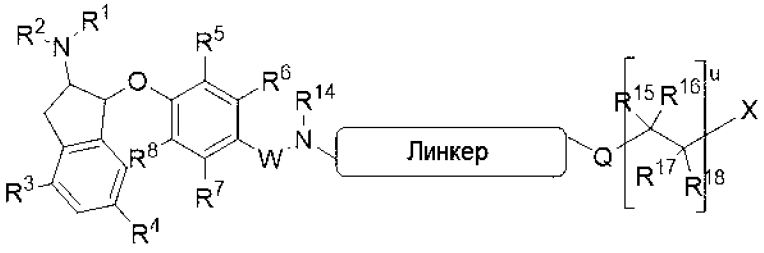
(If).

39. Соединение по п. 1, имеющее формулу If:



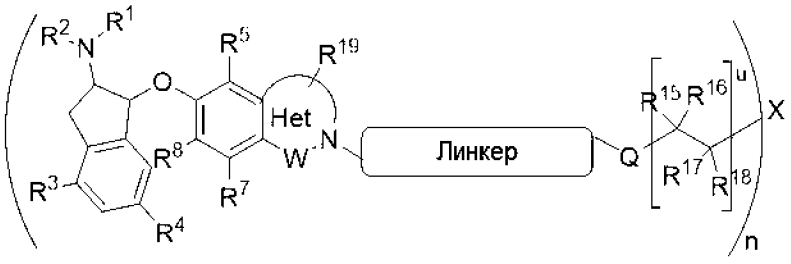
(Ig).

40. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ig:



(Ig).

41. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ih:

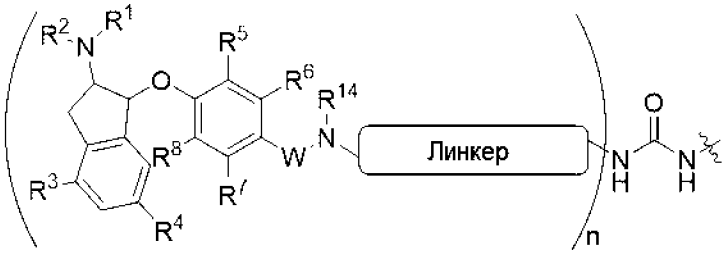


(Ih),

где:

Het представляет R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуя независимо в каждом случае 5-6-членный гетероциклил.

42. Соединение формулы I, имеющее формулу Ii:



(Ii).

43. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-

фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-

[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины дигидрохлорида;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-(диметиламино)-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-

фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-*1H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-

фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-

([[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-

ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]-1-[4-([[(4-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]метокси]пиридин-2-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

3-(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

3-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

3-(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(3*R*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]пирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-3-(4-[[([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*^{1},*N*^{6}-бис([1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиамида;

3-[(1-[4-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([[(1-[4-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]бутил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[(1-[6-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[4-([[(1-[6-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]гексил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

(4*R*,4a*S*,8*S*,8a*R*)-*N*^{4},*N*^{8}-бис([1-(4-[4-((1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илокси)фенилсульфонамид]бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамида;

(4R,4aS,8S,8aR)-*N*^{4},*N*^{8}-бис([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-илокси)фенилсульфонамидо]гексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил)-2,2,6,6-тетраметил-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d][1,3]диоксин-4,8-дикарбоксамида;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевины
;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевины;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевины
;

3-[8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]-1-[4-[([8-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]октил]карбамоил)амино]бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*R*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*R*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*S*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(2*S*)-2-метилпиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

4-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-([[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]этил)сульфамоил]фенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-*N*,*N*-диметилпиперазин-1-карбоксамида;

4-[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-1-[4-[(2-[2-[2-([[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]карбамоил]амино)этокси]этокси]этил)сульфамоил]-2-метилфенокси]-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-*N*,*N*-диметилпиперазин-1-карбоксамида;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(3*R*)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорид;

1-[2-(2-[2-[(3-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,4-диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-

1-ил]окси]-3,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2,5-
диметилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорида;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-фтор-5-
метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-
дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3,5-
дифторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-

(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,5-дифторфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-3,5-дифторбензолсульфонамида;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-5-фтор-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фтор-5-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

1-(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)-3-

(4-[[(2-[2-[(3*S*)-3-[(4-[[(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-3-метилбензол)сульфонамидо]-2-оксопирролидин-1-ил]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

3-[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*R*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[[(3*S*)-1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пирролидин-3-ил]окси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-[2-([1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этил]-1-[4-[([2-[2-([1-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонил]пиперидин-4-ил]окси)этокси]этил]карбамоил)амино]бутил]мочевины;

1-(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)-3-(4-[[(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины гидрохлорида;

3-(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]пропокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

3-(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2*S*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины дигидрохлорида;

3-(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)-1-(4-[[(2-[2-[(2*R*)-2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-3-метилбутокси]этокси]этил)карбамоил]амино]бутил)мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-2-метилпропокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]бензол)сульфонамидо]-2-метилпропокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины гидрохлорида;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метоксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метоксибензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-метилбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси]-2-

фторбензол)сульфонамидо]этокси]этокси)этил]карбамоил]амино)бутил]мочевины;

4-([(1*S*,2*S*)-2-[(*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-2-[(*R*)-3-аминопиперидин-1-ил]-4,6-дихлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-2-хлорфенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]-2-хлорбензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-[(4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-[(4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-

фторфенил)сульфонамид)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил)-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-(диметиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-фторфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил)-3-фторбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3-метилфенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]-3-метилбензолсульфонамида тетра(трифторацетата);

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(18-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-N-[(*S*)-1-(14-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,*2S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4,11,14-триоксо-

3,5,10,12-тетраазатетрадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-[(2*S*,13*S*)-14-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2,13-диметил-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканоил]пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамид;

N^1,N^{14}-бис(2-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамида;

N^1,N^{18}-бис(1-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)пиперидин-4-ил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамида;

-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамид]пиперидин-1-ил)-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамида;

N^1,N^{18}-бис([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-6,13-диоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандиамида;

N-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)-1-[16-(4-[([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)карбамоил]пиперидин-1-ил)-5,12-диоксо-4,6,11,13-тетраазагексадецил]пиперидин-4-карбоксамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-2-[(1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-хлор-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(20-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-2-оксопиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)-2-оксопиперидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[2-(2-[2-(3-[(1*r*,4*r*)-4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)этокси]этокси)этил]уреидо)циклогексил]уреидо)этокси]этокси)этил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(18-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамида;

N-(2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил)-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамида;

N-[1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил]-4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-(3-оксо-7,10-диокса-2,4-диазадодекан-12-ил)бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-(1-[4-(3-метилуреидо)бутаноил]пиперидин-4-ил)бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]бензолсульфонамида;

4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-*N*-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-ил]пиперидин-1-карбоксамида;

4-(3-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-4-

оксобутил]уреидо)-*N*-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонил)бутанамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил)уреидо]бутаноил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[19-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-амидо-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[26-([4-([(1*S*,2*S*)-4-циано-6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10,17-диоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензолсульфонамида;

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[6-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-4-оксобутил)мочевины];

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(4-[7-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-4-оксобутил)мочевины];

N,*N*'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[6-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида];

N,*N*'-(6,14-диоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанонадекан-1,19-диил)бис[7-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида];

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(18-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-

6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*R*)-1-(18-[(*R*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(18-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамида;

N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамида;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[1-(20-[4-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пиперидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пиперидин-4-ил]бензолсульфонамида;

4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[(*S*)-1-(20-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-7,14-диоксо-3,18-диокса-6,8,13,15-тетраазаэйкозил)пирролидин-3-ил]бензолсульфонамида;

N^1,N^{14}-бис(2-[(*S*)-3-([4-([(1*S*,2*S*)-4,6-дихлор-2-[(*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил)-4,11-диоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандиамида;

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[6-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевины); и

1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(3-[2-(2-[5-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил]этокси)этил]мочевины);

(1*S*,2*S*)-1-(4-{[(3*S*)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3*S*)-3-(4-{[(1*S*,2*S*)-4-карбокси-6-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)-1-гидрокси-1λ^4-пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)карбамоил]амино}этокси)этил]-1-гидрокси-1λ^4-пирролидин-3-ил]сульфамоил}фенокси)-6-хлор-2-[(3*R*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоновой кислоты;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}(2,3,5,6-^{2}H$_4$)бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}(2,3,5,6-^{2}H$_4$)бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}(1,1,2,2,3,3,4,4-^{2}H$_8$)бутил)мочевины;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4-циано-6-метил-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевины;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевины;

N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-2-({[4-({[({2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)метил]карбамоил}амино)бутил]карбамоил}амино)ацетамида;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-[(1s,4s)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}циклогексил]мочевины;

1,3-бис(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)мочевины;

4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)-*N*-[19-([4-([(1*S*,2*S*)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]окси)фенил]сульфонамидо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-диазанонадецил]бензолсульфонамида;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)-1-[(1r,4r)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)этокси]этокси}этил)карбамоил]амино}циклогексил]мочевины;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}(1,1,2,2,3,3,4,4-$^{2}H_{8}$)бутил)мочевины;

3-{4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4-оксобутил}-1-{4-[({4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-4-оксобутил}карбамоил)амино]бутил}мочевины;

3-{4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил}-1-{4-[({4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-

ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]-4-оксобутил}карбамоил)амино]бутил}мочевины;

N-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-2-({[4-({[({2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)метил]карбамоил}амино)бутил]карбамоил}амино)ацетамида;

3-(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]этокси}этил)-1-(4-{[(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пиперидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)мочевины;

3-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-1-{4-[({2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонамидо)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}карбамоил)амино]бутил}мочевины; и

(3S)-N-(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонил)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-[(4-{[(1S,2S)-6-хлор-4-циано-2-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]окси}бензолсульфонил)карбамоил]пирролидин-1-ил]этокси}этил)карбамоил]амино}бутил)карбамоил]амино}этокси)этил]пирролидин-3-карбоксамида.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-43 и фармацевтически приемлемый носитель.

45. Способ ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода, включающий в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-44.

46. Способ лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или избытком соли, включающий в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, фармацевтически

эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-44.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что расстройство выбрано из группы, состоящей из расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, хронического идиопатического запора, хронического запора, наблюдающегося при муковисцидозе, вызванного опиоидами запора, хронической псевдонепроходимости кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, язвенного колита, воспалительной болезни кишечника, расстройства желудочно-кишечного тракта, связанного с хронической болезнью почек (стадия 4 или 5), запора, вызванного кальциевыми добавками, запора, связанного с применением терапевтического агента, запора, связанного с нервным расстройством (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), запора после хирургического вмешательства (послеоперационная непроходимость кишечника), идиопатического запора (функционального запора или запора медленного транзита), запора, связанного с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством, запора вследствие использования лекарственных средств, выбранных из анальгетиков (например, опиоидов), гипотензивных средств, противосудорожных средств, антидепрессантов, спазмолитических средств и антипсихотических средств, язвы желудка, инфекционной диареи, синдрома протекания кишечника, поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, микроскопического колита, некротизирующего энтероколита, атопии, пищевой аллергии, острого воспаления, хронического воспаления, нарушений обмена веществ, вызванных ожирением, заболевания почек, хронической болезни почек, заболевания почек, связанного с диабетом, заболевания сердца, сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, эссенциальной гипертензии, первичной гипертензии, чувствительной к соли гипертензии, заболевания печени, цирроза, неалкогольного стеатогепатита, неалколгольной жировой болезни печени, жировой дистрофии, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, портальной гипертензии, диабета 1 типа, целиакии, рассеянного склероза, анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматической полимиалгии, рассеянного склероза, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдрома Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, болезни Крона, язвенного

колита, уртикарии (крапивницы), синдрома Рейно, шизофрении, заболеваний аутического спектра, рассеянного склероза, печеночной энцефалопатии, чрезмерного развития микрофлоры тонкого кишечника, вторичного гиперпаратиреоза (PTH), целиакии, гиперфосфатаземии и хронического алкоголизма.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что острое воспаление выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, сепсиса или полиорганной недостаточности.

49. Способ по п. 47, отличающийся тем, что хроническое воспаление представляет собой артрит.

50. Способ по п. 47, отличающийся тем, что нарушение метаболизма, связанное с ожирением, выбрано из неалкогольного стеатогепатита, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета I типа или диабета II типа.

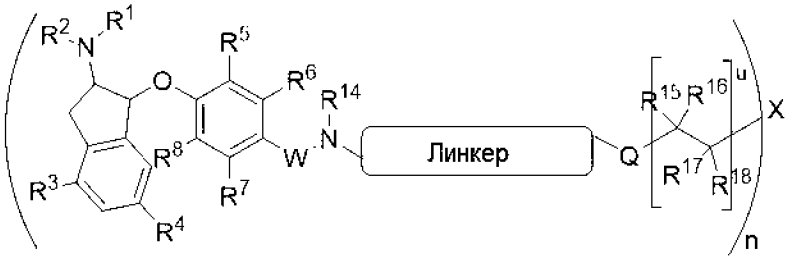
51. Применение соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-44 для ингибирования NHE-опосредованного антипорта ионов натрия и водорода.

52. Применение соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-44 для лечения расстройства, связанного с удержанием жидкости или избытком соли.

53. Способ лечения заболевания, связанного с параклеточной проницаемостью, включающий в себя введение агента, который вызывает внутриклеточное накопление протонов в плотных контактах.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что агент представляет собой ингибитор NHE-3.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что ингибитор NHE-3 представляет собой соединение Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер,

где:

линкер представляет собой $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

W независимо представляет собой в каждом случае $S(O)_2$, C(O) или $-(CH_2)_m-$; Z независимо представляет собой в каждом случае связь, C(O) или –C(O)NH–;

Y независимо представляет собой в каждом случае O, S, NH, $N(C_1-C_3$алкил) или –C(O)NH–;

Q представляет собой связь, NH, –C(O)NH–, –NHC(O)NH–, –NHC(O)N(CH_3)– или –NHC(O)NH–(CHR^{13}); m равен целому числу от 1 до 2; n равен целому числу от 1 до 4;

r и p независимо равны в каждом случае целым числам от 0 до 8;

s равен целому числу от 0 до 4;

t равен целому числу от 0 до 4;

u равен целому числу от 0 до 2;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом; или

R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем гетероциклильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более галогеном, OH, CN, $-NO_2$, оксо, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$,$-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^{10}$, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_4-C_8циклоалкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_3-C_8циклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом;

R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген, OH, CN, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6галогеналкокси или $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо представляют собой H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_4-C_8циклоалкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_8циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,

содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2-$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, C_2–C_6алкенил, C_4–C_8циклоалкенил, C_2–C_6алкинил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O,

X представляет собой связь, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11}, C, –NHC(O)NH– или C_3–C_6циклоалкил;

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, C_1–C_6алкил, OH, NH_2, CN или NO_2;

R^{13} независимо представляет собой в каждом случае связь, H, C_1–C_6алкил, C_4–C_8циклоалкенил, C_3–C_8циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{14} независимо представляет собой в каждом случае H, C_1–C_6алкил или C_1–C_6галогеналкил; или

R^6 и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае 5–6-членного гетероциклила, причем каждый C_3–C_8 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{19}; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием независимо в каждом случае C_3–C_8 циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, содержащего 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{19};

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2 или C_1–C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более R^{19}; и

R^{19} независимо в каждом случае представляют собой H, OH, NH_2, оксо, C_1–C_6алкил, C_1–C_6галогеналкил, C_1–C_6алкокси;

при условии, что:

(1) когда X представляет собой H, n равен 1;

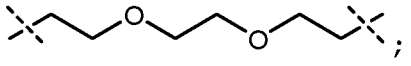
(2) когда X представляет собой связь, O или $CR^{11}R^{12}$, n равен 2;

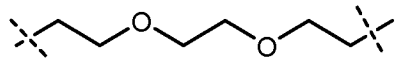
(3) когда n равен 3, X представляет собой CR^{11} или N;

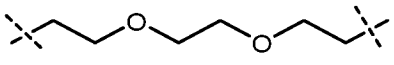
(4) когда n равен 4, X представляет собой C;

(5) одновременно только один из Q или X представляет собой –NHC(O)NH–,

(6) R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, не могут образовывать пирролидинил;

(7) когда R^1 и R^2 представляют собой метил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ;

(8) когда R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой ; или

(9) когда R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-аминопиперидин-1-ил, R^3 и R^4 представляют собой галоген, и R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой H, линкер не представляет собой .

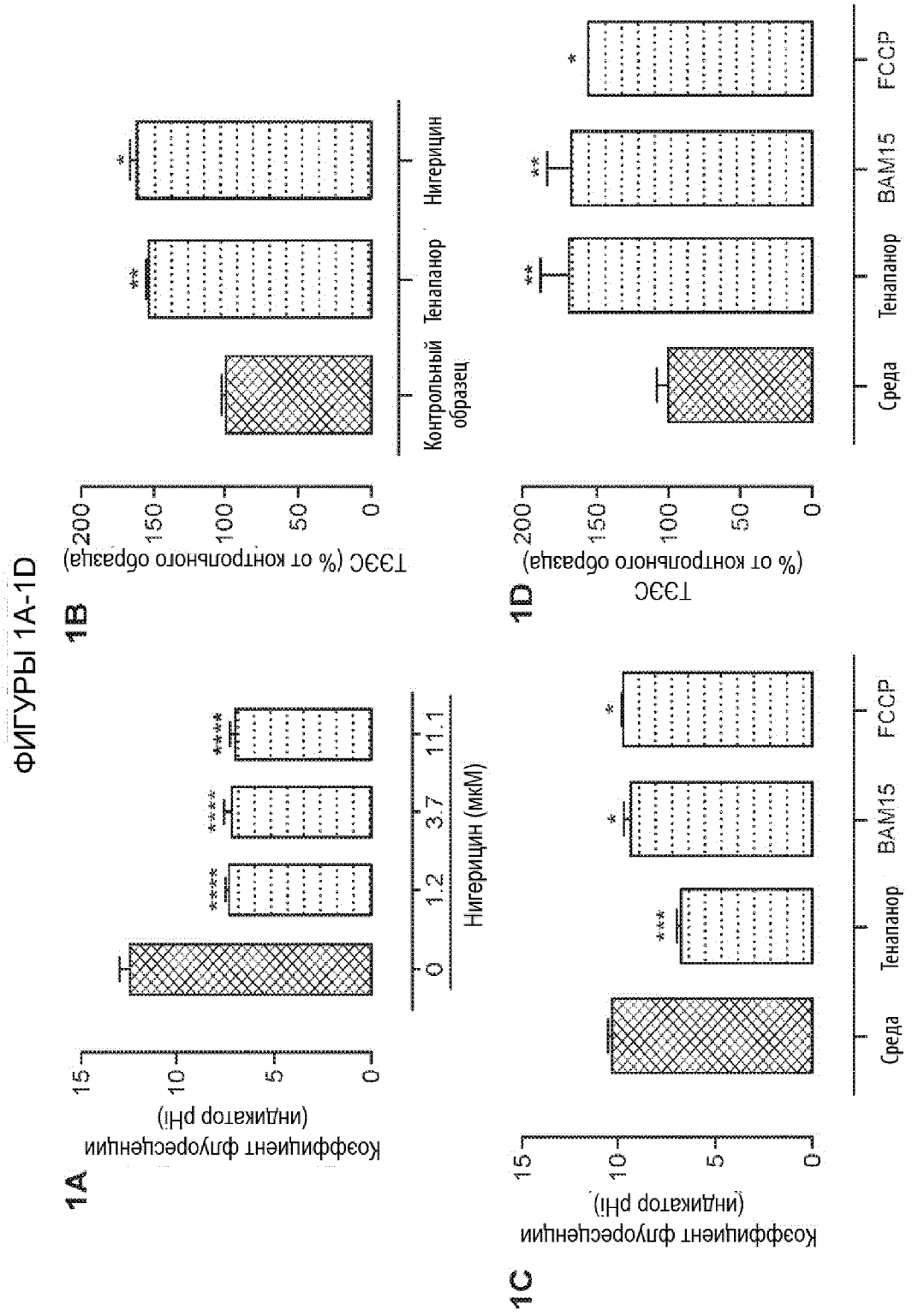
56. Способ по п. 53, отличающийся тем, что агент не является ингибитором NHE-3.

57. Способ по любому из пп. 53-56, отличающийся тем, что заболевание выбрано из расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, хронического идиопатического запора, хронического запора, наблюдающегося при муковисцидозе, вызванного опиоидами запора, хронической псевдонепроходимости кишечника, толстокишечной псевдонепроходимости, язвенного колита, воспалительной болезни кишечника, расстройства желудочно-кишечного тракта, связанного с хронической болезнью почек (стадия 4 или 5), запора, вызванного кальциевыми добавками, запора, связанного с применением терапевтического агента, запора, связанного с нервным расстройством (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), запора после хирургического вмешательства (послеоперационная непроходимость кишечника), идиопатического запора (функционального запора или запора медленного транзита), запора, связанного с нервным, метаболическим или эндокринным расстройством, запора вследствие использования лекарственных

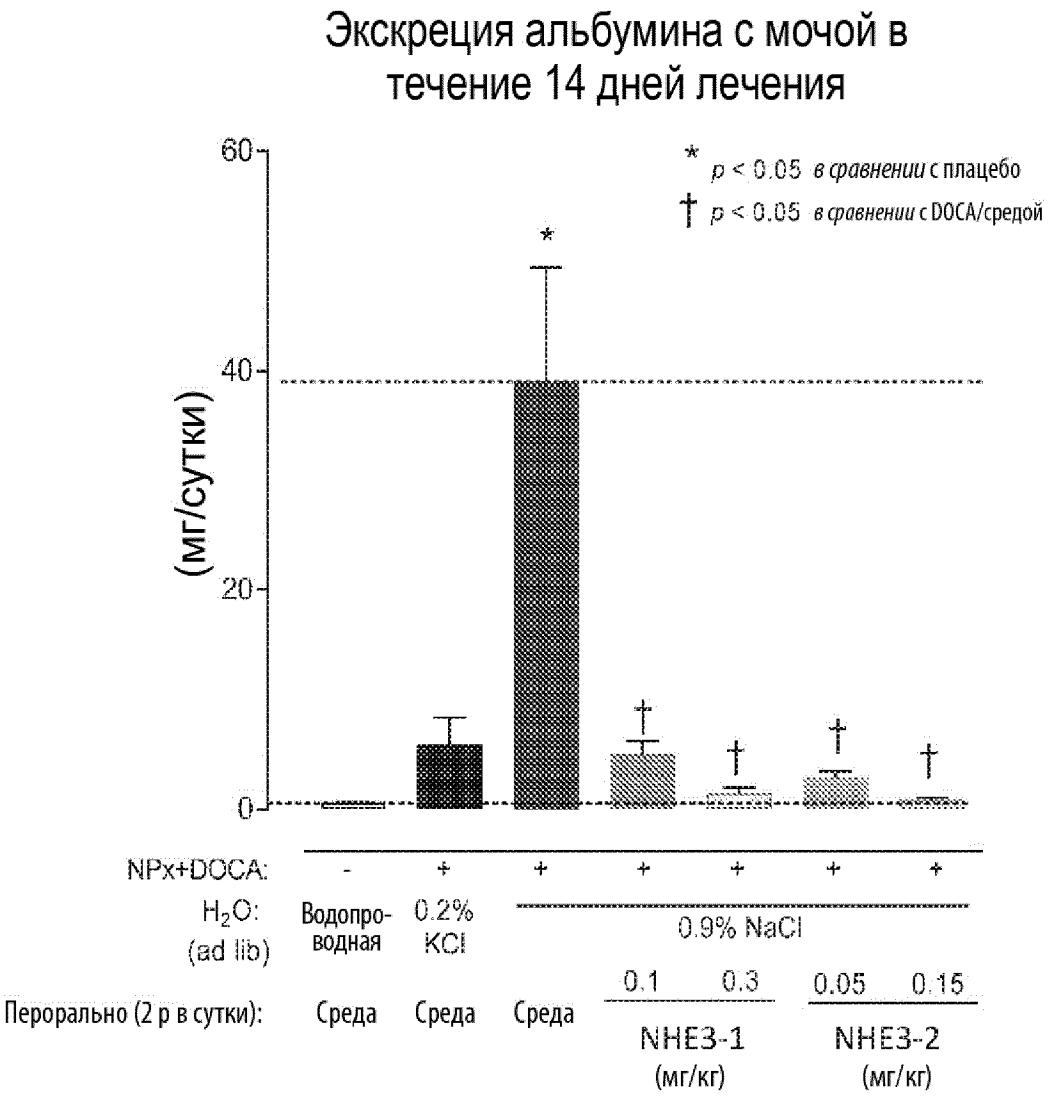
средств, выбранных из анальгетиков (например, опиоидов), гипотензивных средств, противосудорожных средств, антидепрессантов, спазмолитических средств и антипсихотических средств, язвы желудка, инфекционной диареи, синдрома протекания кишечника, поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, микроскопического колита, некротизирующего энтероколита, атопии, пищевой аллергии, острого воспаления, хронического воспаления, нарушений обмена веществ, вызванных ожирением, заболевания почек, хронической болезни почек, заболевания почек, связанного с диабетом, заболевания сердца, сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, эссенциальной гипертензии, первичной гипертензии, чувствительной к соли гипертензии, заболевания печени, цирроза, неалкогольного стеатогепатита, неалколгольной жировой болезни печени, жировой дистрофии, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, портальной гипертензии, диабета 1 типа, целиакии, рассеянного склероза, анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, волчанки, очаговой алопеции, ревматической полимиалгии, рассеянного склероза, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, синдрома Шегрена, витилиго, тиреоидита, васкулита, болезни Крона, язвенного колита, уртикарии (крапивницы), синдрома Рейно, шизофрении, заболеваний аутического спектра, рассеянного склероза, печеночной энцефалопатии, чрезмерного развития микрофлоры тонкого кишечника, вторичного гиперпаратиреоза (PTH), целиакии, гиперфосфатаземии или хронического алкоголизма.

По доверенности

ФИГУРЫ 1A-1D


1A
Коэффициент флуоресценции (индикатор pHi)
15
10
5
0
****
****
****
0
1.2
3.7
11.1
Нигерицин (мкМ)
1B
T33C (% от контрольного образца)
200
150
100
50
0
**
*
Контрольный образец
Тенапанор
Нигерицин
1C
Коэффициент флуоресценции (индикатор pHi)
15
10
5
0
***
*
*
Среда
Тенапанор
BAM15
FCCP
1D
T33C (% от контрольного образца)
200
150
100
50
0
**
**
*
Среда
Тенапанор
BAM15
FCCP

Фиг. 2


Экскреция альбумина с мочой в течение 14 дней лечения
* p < 0.05 в сравнении с плацебо
† p < 0.05 в сравнении с DOCA/средой
(мг/сутки)
60
40
20
0
NPx+DOCA:
H2O: (ad lib)
Водопроводная
0.2% KCl
0.9% NaCl
Перорально (2 р в сутки):
Среда
0.1
0.3
0.05
0.15
NHE3-1 (мг/кг)
NHE3-2 (мг/кг)