



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120035** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
A61P 35/00  
**A61K 31/437** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2015 09683</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Тао Чжи-Фу (US), Ван Сілу (US), Уендт Майкл Д. (US), Сауерс Ендрю Дж. (US), Джадд Ендрю С. (US), Канзер Аарон (US), Салліван Джерард (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>21.02.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕББВІ ІНК., 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.09.2019</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/781,070, 14/176,506</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2012/058392 A1, 03.05.2012 US 2012/129853 A1, 24.05.2012</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>14.03.2013, 10.02.2014</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.11.2015, Бюл.№ 22</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.09.2019, Бюл.№ 18</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/US2014/017751, 21.02.2014</b>		

**(54) ІНДУКУЮЧІ АПОПТОЗ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ Й ІМУНОЛОГІЧНИХ І АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

**(57) Реферат:**

У даному описі розкриті сполуки, які інгібують активність антиапоптотичних білків Bcl-2, композиції, що містять сполуки, і способи лікування захворювань з використанням сполук.

UA 120035 C2



## ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується сполук, які інгібують активність антиапоптотичних білків Bcl-2, композицій, що містять ці сполуки, і способів лікування захворювань із використанням цих сполук.

### 5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ, ЩО ПЕРЕДУЄ ВИНАХОДУ

Сімейство білків Bcl-2 є ключовим регулятором залежного від мітохондрій апоптозу в ядровмісних клітинах і включає як антиапоптотичних (Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w, A1, Mcl-1), так і проапоптотичних (Bak, Bax, Bid, Bim, Bad, Bik, Bmf, Noxa, Puma) представників. Як правило, експресія білка Bcl-2 пов'язана з багатьма фізіологічними функціями, включаючи інгібування апоптозу в організмі, що у деяких випадках приводить до проліферації клітин, залежних від інгібування Bcl-2. Таким чином, інгібування білка Bcl-2 може знижувати клітинну проліферацію, що приводить до поліпшення результатів, пов'язаних з лікуванням і профілактикою злоякісної пухлини.

15 Антиапоптотичні білки Bcl-2 асоційовані з рядом захворювань. Білки Bcl-2 можуть бути залучені в рак сечового міхура, злоякісну пухлину головного мозку, рак молочної залози, злоякісну пухлину кісткового мозку, рак шийки матки, хронічний лімфоцитарний лейкоз, колоректальний рак, рак стравоходу, гепатоцелюлярний рак, фолікулярну лімфому, лімфолейкоз Т-клітинного або В-клітинного походження, меланому, мієлогенний лейкоз, мієлому, злоякісну пухлину порожнини рота, рак яєчника, недрібноклітинний рак легень, рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легень, злоякісну пухлину селезінки і т. п. Крім того, Bcl-2 може бути залучений в імунологічні й аутоімунні захворювання, а також артрит. Надекспресія білків Bcl-2 корелює зі стійкістю до хіміотерапії, клінічним результатом, прогресуванням захворювання, загальним прогнозом або їхнім сполученням при різних злоякісних пухлинах і порушеннях імунної системи.

25 Існує невирішена потреба на терапевтичному рівні техніки в сполуках, які інгібують активність антиапоптотичних білків Bcl-2.

### СУТЬ ВИНАХОДУ

Один із варіантів здійснення даного винаходу стосується сполук і їх терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків, що є придатними як інгібітори антиапоптотичних білків Bcl-2. Сполуки включають:

30 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
35 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(1R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(5s,8s)-1-оксаспіро[4,5]дек-8-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
40 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(5r,8r)-1-оксаспіро[4,5]дек-8-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
45 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1,4-діоксаспіро[4,5]дек-8-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
50 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-(морфолін-4-іл)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
55 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3-гідроксиметил)оксетан-3-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
60

- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(3-гідрокси-3-метилбутил)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{(3-гідрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-іл)аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1R,5S,6s)-3-оксабіцикло[3.1.0]гекс-6-ілметил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3-гідроксіоксетан-3-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 метил-4-{{(4-{{(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоіл}сульфамойл}-2-нітрофеніл)аміно}метил}тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)гідразиніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(4R)-оксепан-4-ілметил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(4S)-оксепан-4-ілметил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(оксетан-3-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(2R,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(6-гідрокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(3,3-дифторциклобутил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-{{(1-[(трифторметил)сульфоніл]піперидин-4-іл)метил}аміно}феніл)сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;  
 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід;

[illegible]

4-(4-{{2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід і

5 4-[4-{{2-[4-(дифторметил)феніл]-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід.

10 Інший варіант здійснення стосується композиції для лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки, де зазначена композиція містить ексципієнт і терапевтично

15 ефективну кількість сполук за даним винаходом.  
Інший варіант здійснення стосується способу лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки в індивідуума, який потребує лікування, де зазначений спосіб

20 включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.  
Інший варіант здійснення стосується способу лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки в індивідуума, який потребує лікування, де зазначений спосіб

25 включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

30 Інший варіант здійснення стосується композиції для лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена, де зазначена композиція містить ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом.  
Інший варіант здійснення стосується способу лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена в індивідуума, який потребує лікування, де зазначений спосіб включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

35 Інший варіант здійснення стосується способу лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена в індивідуума, який потребує лікування, де зазначений спосіб включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

40 Якщо не визначено інше в даному описі, наукові і технічні терміни, використовувані відносно даного винаходу, мають значення, що є звичайно зрозумілим фахівцям у даній галузі. Значення й об'єм термінів повинні бути зрозумілі, однак, у випадку будь-якої схованої неясності, визначення, надані в даному описі, мають пріоритет порівняно з визначенням зі словника або зовнішнього джерела. У цій заявці використання "або" означає "і/або", якщо не зазначене інше. Крім того, використання терміна "включаючи", а також інших форм, таких як "включає" і

45 "включений", не є обмежувачим. Відносно використання слів "містять" або "містить" або "що містить" у цій патентній заявці (включаючи формулу винаходу) заявники відзначають, що якщо з контексту не випливає інше, то ці слова використовують на основі і чіткому розумінні, що їх варто інтерпретувати включно, а не виключно, і, що заявники припускають, що кожне з цих слів варто інтерпретувати в такий спосіб при тлумаченні цієї патентної заявки, включаючи формулу

50 винаходу нижче. Для змінної, яка зустрічається більше одного разу в будь-якому заміснику або

55

60

в сполучі за винаходом або будь-яких інших формулах у даному описі, її визначення в кожному випадку є незалежним від її визначення в кожному іншому випадку. Комбінації замісників є припустимими, тільки якщо такі комбінації приводять до стабільних сполук. Стабільні сполуки являють собою сполуки, які можна виділяти з реакційної суміші з придатним ступенем чистоти.

5 Терміни "лікувати", "лікуючий" і "лікування" стосуються способу полегшення або пригнічення захворювання і/або симптомів, що супроводжують його.

Терміни "робити профілактичну дію", "профілактичний" і "профілактика" стосуються способу профілактики початку захворювання і/або симптомів, що супроводжують його, або запобігання в індивідуума виникнення захворювання. Як використовують у даному описі, "робити профілактичну дію", "профілактичний" і "профілактика" також включають уповільнення початку захворювання і/або симптомів, що супроводжують його, і зниження в індивідуума ризику виникнення захворювання.

Термін "терапевтично ефективна кількість" стосується такої кількості сполуки, що при введенні є достатньою для запобігання розвитку або полегшує до деякої міри один або більше симптомів стану або порушення, відносно якого проводять лікування.

15 Термін "модулювати" стосується здатності сполуки підвищувати або знижувати функцію або активність білка Bcl-2.

Як використовують у даному описі, термін "композиція" призначений включати продукт, що містить конкретні інгредієнти в конкретних кількостях, а також будь-який продукт, що приводить безпосередньо або опосередковано до комбінації конкретних інгредієнтів у конкретних кількостях. Під "фармацевтично прийнятний" мають на увазі, що носій, розріджувач або ексципієнт повинний бути сумісним з іншими інгредієнтами сполуки і не бути шкідливим для її реципієнта.

У даному описі визначають, що термін "індивідуум" включає тварин, таких як ссавці, включаючи, але, не обмежуючись ними, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей і т. п. У придатних варіантах здійснення індивідуум являє собою людину. Сполуки

Один з варіантів здійснення даного винаходу стосується сполук і їх терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків, що є придатними як інгібітори антиапоптотичних білків Bcl-2.

30 Один із варіантів здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солі проліків.

35 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

40 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(1R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

45 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(5s,8s)-1-оксаспіро[4,5]дек-8-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

50 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(5r,8r)-1-оксаспіро[4,5]дек-8-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

55 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

60 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1,4-діоксаспіро[4,5]дек-8-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{(морфолін-4-іл)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-

б[піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-[(4-[[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокс)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятих солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-{[4-({[3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

15 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{4-[(3-гідрокси-3-метилбутил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-({4-[(3-гідрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-іл)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятих солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

25 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(1R,5S,6s)-3-оксабіцикло[3.1.0]гекс-6-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{(3-гідроксіоксетан-3-іл)метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-[[4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

35 Інший варіант здійснення стосується метил-4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл]-2-нітрофеніл)аміно]метил}тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

40 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)гідразиніл]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятих солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

45 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(4R)-оксепан-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(4S)-оксепан-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-{(4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

55 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

60 Інший варіант здійснення стосується 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-[(оксетан-3-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-







(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Інший варіант здійснення стосується 4-[4-((2-[4-(дифторметил)феніл]-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл]-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду і його терапевтично прийнятних солей, проліків, метаболітів або солей проліків.

Сполуки за винаходом можуть містити геометричні ізомери. Сполуки за даним винаходом можуть містити подвійні зв'язки вуглець-вуглець або подвійні зв'язки вуглець-азот у E- або Z-конфігурації, де термін "E" являє собою замісників вищого порядку на протилежних сторонах подвійного зв'язку вуглець-вуглець або вуглець-азот, і термін "Z" являє собою замісників вищого порядку на одній і тій же стороні подвійного зв'язку вуглець-вуглець або вуглець-азот, як визначають за правилами старшинства Кана-Інгольда-Прелога. Сполуки за даним винаходом також можуть існувати у вигляді суміші "E-" і "Z-" ізомерів. Замісники навколо циклоалкілу або гетероциклоалкілу позначають як такі, що знаходяться в цис- або транс-конфігурації. Крім того, винахід стосується різних ізомерів і їхніх сумішей, одержуваних у результаті видалення замісників навколо циклічної системи адамантану. Два замісники навколо одного кільця в циклічній системі адамантану позначають як такі, що знаходяться у відносній Z- або E-конфігурації. Для прикладів див. C.D. Jones, M. Kaselj, R.N. Salvatore, W.J. le Noble J. Org. Chem., 1998, 63, 2758-2760.

Сполуки за даним винаходом можуть містити асиметрично заміщені атоми вуглецю в R- або S-конфігурації, у випадку якої терміни "R" і "S" є такими, як визначають за IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Сполуки, що містять асиметрично заміщені атоми вуглецю з однаковим числом R- і S-конфігурацій, є рацемічними по цих атомах вуглецю. Атоми з надлишком однієї конфігурації порівняно з іншими визначають як конфігурацію, представлену в більшій кількості, переважно з надлишком приблизно 85-90 % , більш переважно надлишком приблизно 95-99 % і ще більш переважно надлишком більше приблизно 99 %. Таким чином, даний винахід включає рацемічні суміші, відносні й абсолютні стереоізомери і суміші відносних і абсолютних стереоізомерів.

Сполуки за винаходом можуть існувати у формі проліків сполуки селективного інгібітору Bcl-2. Проліки являють собою похідні активного лікарського засобу, сконструйовані для поліпшення деякої визначеної небажаної фізичної або біологічної властивості. Фізичні властивості, як правило, являють собою розчинність (занадто високу або недостатню розчинність у ліпідах або водному середовищі) або відносну стабільність, тоді як проблематичні біологічні властивості включають занадто швидкий метаболізм або слабку біодоступність, що сама по собі може бути пов'язана з фізико-хімічними властивостями. Проліки, як правило, одержують: а) шляхом утворення складного ефіру, складних напівефірів, складних карбонатних ефірів, складних нітратних ефірів, амідів, гідроксамових кислот, карбаматів, імінів, основ Маніха, фосфатів, складних фосфатних ефірів і енамів активного лікарського засобу, б) функціоналізацією лікарського засобу азо-, глікозидними, пептидними й ефірними функціональними групами, в) використанням аміналів, напіваміналів, полімерів, солей, комплексних сполук, фосфорамідою, ацеталей, напівацеталей і кетальних форм лікарського засобу. Наприклад, див. Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118, що повністю включена за допомогою посилання в даний опис.

Збагачені ізотопами або мічені сполуки

Сполуки за винаходом можуть існувати в міченій ізотопами або збагаченій ізотопами формі, що містить один або більше атомів з атомною масою або масовим числом, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що найбільш часто зустрічається в природі. Ізотопи можуть являти собою радіоактивні або нерадіоактивні ізотопи. Ізотопи атомів, таких як водень, вуглець, фосфор, сірка, фтор, хлор і йод, включають, але не обмежуються ними, 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 32P, 35S, 18F, 36Cl і 125I. Сполуки, що містять інші ізотопи таких і/або інших атомів, входять в об'єм даного винаходу.

В іншому варіанті здійснення мічені ізотопами сполуки містять ізотопи дейтерію (2H), тритію (3H) або 14C. Мічені ізотопами сполуки за даним винаходом можна одержувати загальними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Такі мічені ізотопами сполуки можна придатним способом одержувати проведенням процедур, розкритих у прикладах, описуваних у даному описі, і схем заміщення легкодоступного міченого ізотопами реагенту на немічений реагент. У деяких випадках, сполуки можна обробляти міченими ізотопами реагентами для заміни нормального атома на його ізотоп, наприклад, водень можна замінити дейтерієм шляхом впливу дейтерієвої кислоти, такої як D2SO4/D2O. На додаток до зазначеного вище, відповідні

процедури і проміжні сполуки описані, наприклад, у Lizondo J. et al., *Drugs Fut.*, 21(11), 1116 (1996); Brickner S.J. et al., *J. Med. Chem.*, 39(3), 673 (1996); Mallesham B. et al., *Org. Lett.*, 5(7), 963 (2003); публікаціях PCT WO1997010223, WO200509353, WO1995007271, WO2006008754; патентах США № 7538189, 7534814, 7531685, 7528131, 7521421, 7514068, 7511013 і публікаціях патентних заявок США № 20090137457, 20090131485, 20090131363, 20090118238, 20090111840, 20090105338, 20090105307, 20090105147, 20090093422, 20090088416 і 20090082471, таким чином, способи включені за допомогою посилання.

Мічені ізотопами сполуки за винаходом можна використовувати як стандарти для визначення ефективності інгібіторів Bcl-2 в аналізах зв'язування. Сполуки, що містять ізотопи, використовують у фармацевтичних дослідженнях для визначення метаболічного шляху *in vivo* сполук шляхом дослідження механізму дії і метаболічного шляху не міченої ізотопами вихідної сполуки (Blake et al., *J. Pharm. Sci.*, 64, 3, 367-391 (1975)). Такі метаболічні дослідження є важливими для розробки безпечних, ефективних терапевтичних лікарських засобів, унаслідок того, що доводять, що активна сполука, що вводиться *in vivo* індивідууму, або метаболіти, утворені з вихідної сполуки, є токсичними або канцерогенними (Foster et al., *Advances in Drug Research Vol. 14*, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Крім того, лікарські засоби, які містять нерадіоактивні ізотопи, такі як дейтеровані лікарські засоби, які називаються "важкими лікарськими засобами", можна використовувати для лікування захворювань і станів, пов'язаних з активністю Bcl-2. Збільшення кількості ізотопу, що присутній у сполуці, вище його природного відносного вмісту, називають збагаченням. Приклади величин збагачення включають приблизно від 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 приблизно до 100 % моль. Заміну аж до приблизно до 15 % нормального атома важким ізотопом проводили і підтримували протягом періоду, що складає від доби до тижнів, у ссавців, включаючи гризунів і собак, з мінімальними спостережуваними несприятливими ефектами (Czajka D.M. and Finkel A.J., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1960 84: 770; Thomson J.F., *Ann. New York Acad. Sci.*, 1960 84: 736; Czajka D.M. et al., *Am. J. Physiol.*, 1961 201: 357). Було виявлено, що швидка заміна до 15-23 % у рідинах людини на дейтерій не викликає токсичність (Blagojevic N. et al. у "Dosimetry&Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R., Solares G. and Harling O., Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.*, 23: 251 (1997)).

Мічення стабільним ізотопом лікарського засобу може змінювати його фізико-хімічні властивості, такі як рKa і розчинність у ліпідах. Такі ефекти і зміни можуть впливати на фармакодинамічну відповідь молекули лікарського засобу, якщо ізотопна заміна впливає на область, залучену у взаємодію ліганд-рецептор. Незважаючи на те, що деякі з фізичних властивостей стабільної міченої ізотопом молекули відрізняються від неміченої молекули, хімічні і біологічні властивості є однаковими, з одним важливим виключенням: унаслідок збільшеної маси важкого ізотопу будь-який зв'язок за участю важкого ізотопу й іншого атома є більш сильним, ніж той же зв'язок між легким ізотопом і таким атомом. Таким чином, включення ізотопу в ділянки метаболізму або ферментативного перетворення сповільнює зазначені реакції, потенційно змінюючи фармакокінетичний профіль або ефективність відносно неізотопної сполуки.

Фармацевтичні композиції, способи комбінованого лікування і введення

Інший варіант здійснення стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку за даним винаходом і ексципієнт.

Ще один інший варіант здійснення стосується композицій для лікування захворювання, під час якого антиапоптотичні білки Bcl-2 є надекспресованими, де зазначені композиції містять ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується композицій для лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки, де зазначені композиції містять ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується композицій для лікування захворювання, під час якого надекспресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, де зазначені композиції містять ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом, і терапевтично ефективну

кількість одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

Ще один інший варіант здійснення стосується композицій для лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки, де зазначені композиції містять ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом, і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

Ще один інший варіант здійснення стосується композицій для лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена, де зазначені композиції містять ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується композицій для лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена, де зазначені композиції містять ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом, і терапевтично ефективну кількість одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

Метаболіти сполук за даним винаходом, що утворюються *in vitro* або *in vivo* у ході метаболічних процесів, також можуть бути придатними для лікування захворювань, асоційованих з антиапоптотичними білками Bcl-2.

Визначені сполуки-попередники, що можуть метаболізуватися *in vitro* або *in vivo* з утворенням сполук за даним винаходом, також можуть бути придатними для лікування захворювань, асоційованих з експресією антиапоптотичних білків Bcl-2.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді адитивних солей кислот, адитивних солей основ або цвітер-іонів. Солі сполук одержують під час виділення або подальшого очищення сполук. Адитивні солі кислот сполук являють собою солі, одержувані в результаті взаємодії сполук з кислотою. Наприклад, передбачають, що даний винахід охоплює наступні адитивні солі: ацетати, адипати, альгірати, бікарбонати, цитрати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, камфорати, камфорсульфонати, диглюконати, форміати, фумарати, гліцерофосфати, глютамінати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, йодогідрати, лактобінати, лактати, малеати, мезителенсульфонати, метансульфонати, нафтиленсульфонати, нікотинати, оксалати, паноати, пектинати, персульфати, фосфати, пікрати, пропіонати, сукцинати, тартрати, тіюанати, трихлорацетати, трифторацетати, пара-толуолсульфонати й ундеканати. Адитивні солі основ сполук являють собою солі, одержувані в результаті взаємодії сполук з гідроксидом, карбонатом або бікарбонатом катіонів, таких як літій, натрій, калій, кальцій і магній.

Сполуки за даним винаходом можна вводити, наприклад, букально, в око, перорально, осмотично, парентерально (внутрішньом'язово, внутрішньочеревинно, внутрішньогрудинно, внутрішньовенно, підшкірно), ректально, місцево, черезшкірно або піхвово.

Терапевтично ефективні кількості сполук за даним винаходом залежать від реципієнта лікування, порушення, відносно якого проводять лікування, і його важкості, композиції, що містить сполуку, часу введення, шляху введення, тривалості лікування, активності сполуки, її швидкості виведення, і від того, чи вводять з нею спільно або не вводять інший лікарський засіб. Кількість сполуки за даним винаходом, використовувана для одержання композиції для щодобового введення індивідууму в однократній дозі або в дробних дозах, складає приблизно від 0,001 приблизно до 1000 мг/кг або приблизно від 0,01 приблизно до 500 мг/кг, або приблизно від 0,1 приблизно до 300 мг/кг. Композиції з однократними дозами містять ці кількості або комбінації їх часткових величин.

Режими дозування можна регулювати для забезпечення оптимальної бажаної відповіді (наприклад, терапевтичної або профілактичної відповіді). Наприклад, можна вводити однократну болюсну дозу, можна вводити декілька дробних доз протягом тривалого періоду часу або дозу можна пропорційно зменшувати або збільшувати залежно від необхідностей терапевтичної ситуації. Особливо переважно формулювати парентеральні композиції в стандартній лікарській формі для простоти введення й однорідності дозування. Як використовують у даному описі, стандартна лікарська форма стосується фізично дискретних одиниць, що підходять у вигляді однократних доз для індивідуумів, які є ссавцями, що підлягають лікуванню; де кожна одиниця містить визначену кількість активної сполуки, що

розраховується для надання бажаного терапевтичного ефекту, разом з необхідним фармацевтичним носієм. Опис стандартних лікарських форм за винаходом обумовлений і безпосередньо залежить від (а) унікальних характеристик активної сполуки і конкретного терапевтичного або профілактичного ефекту, які необхідно одержувати, і (b) обмежень, властивих даній галузі складання такої активної сполуки для лікування чутливості в індивідуумів.

Сполуки за даним винаходом можна вводити з ексципієнтом або без нього. Ексципієнти включають, наприклад, інкапсулюючі речовини або добавки, такі як прискорювачі всмоктування, антиоксиданти, зв'язувальні засоби, буфери, покривні засоби, барвники, розріджувачі, дезінтегруючі засоби, емульгатори, розріджувачі, наповнювачі, ароматизатори, зволожувачі, мастильні засоби, віддушки, консерванти, пропеленти, вивільняючі засоби, стерилізуючі засоби, підсолоджувачі, солюбілізатори, засоби для змочування і їх суміші. Ексципієнти можуть являти собою фармацевтично прийнятні ексципієнти.

Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку за даним винаходом, для перорального введення у твердій лікарській формі включають, наприклад, агар, альгінову кислоту, гідроксид алюмінію, бензиловий спирт, бензилбензоат, 1,3-бутиленгліколь, карбомери, касторову олію, целюлозу, ацетат целюлози, олію какао, кукурудзяний крохмаль, кукурудзяну олію, бавовняну олію, кросповідон, дигліцериди, етанол, етилцелюлозу, етиллауреат, етилолеат, складні ефіри жирних кислот, желатин, олію паростків, глюкозу, гліцерин, олію земляного горіха, гідроксипропілметилцелюлозу, ізопропанол, ізотонічний фізіологічний розчин, лактозу, гідроксид магнію, стеарат магнію, солод, маніт, моногліцериди, маслинову олію, арахісову олію, фосфатні солі калію, картопляний крохмаль, повідон, пропіленгліколь, розчин Рінгера, сафлорову олію, сезамову олію, карбоксиметилцелюлозу натрію, фосфатні солі натрію, лаурилсульфат натрію, сорбіт натрію, соєву олію, стеаринові кислоти, стеарилфумарат, сахарозу, поверхнево-активні речовини, тальк, трагакант, тетрагідрофурфуріловий спирт, тригліцериди, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку за даним винаходом, для введення в око або перорально в рідких лікарських формах включають, наприклад, 1,3-бутиленгліколь, касторову олію, кукурудзяну олію, бавовняну олію, етанол, складні ефіри жирних кислот і сорбітану, олію паростків, олію земляного горіха, гліцерин, ізопропанол, маслинову олію, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, сезамову олію, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку за даним винаходом, для введення осмотично включають, наприклад, хлорфторвуглеводні, етанол, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку за даним винаходом, для введення парентерально включають, наприклад, 1,3-бутандіол, касторову олію, кукурудзяну олію, бавовняну олію, декстрозу, олію паростків, олію земляного горіха, ліпосоми, олеїнову кислоту, маслинову олію, арахісову олію, розчин Рінгера, сафлорову олію, сезамову олію, соєву олію, U.S.P. або ізотонічний розчин хлориду натрію, воду і їх суміші. Ексципієнти для одержання композицій, що містять сполуку за даним винаходом, для введення ректально або піхвово включають, наприклад, олію какао, поліетиленгліколь, віск і їх суміші.

Очікують, що сполуки за даним винаходом є придатними при використанні з алкілюючими засобами, інгібіторами ангіогенезу, антитілами, антиметаболітами, антимітотичними засобами, антипроліферативними засобами, протівірусними засобами, інгібітори кінази *auroa*, іншими засобами, що сприяють апоптозу (наприклад, інгібіторами Bcl-xL, Bcl-w і Bfl-1), активаторами каскаду реакцій рецептора смерті, інгібіторами кінази Bcr-Abl, BITE (біспецифічними зв'язувальними Т-клітини антитілами), кон'югатами антитіло-лікарський засіб, модифікаторами біологічної відповіді, інгібіторами циклін-залежних кіназ, інгібіторами клітинного циклу, інгібіторами циклооксигенази-2, DVD, інгібіторами рецептора гомолога онкогена вірусу лейкозу (ErbB2), інгібіторами факторів росту, інгібіторами білка теплового шоку (HSP)-90, інгібіторами деацетилази гістонів (HDAC), гормональними лікарськими засобами, імунологічними засобами, інгібіторами інгібіторів білків апоптозу (IAP), інтеркалюючими антибіотиками, інгібіторами кіназ, інгібіторами кінезину, інгібіторами Jak2, інгібіторами мішені для рапаміцину ссавців, мікроРНК, інгібіторами мітоген-активованої регульованої позаклітинним сигналом кінази, полівалентними зв'язувальними білками, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (NSAID), інгібіторами полі-ADP (аденозиндифосфат)-рибозаполімерази (PARP), хіміотерапевтичними засобами на основі платини, інгібіторами polo-подібної кінази (Plk), інгібіторами фосфоїнозитид-3-кінази (PI3K), інгібіторами протеасом, аналогами пуринів, аналогами піримідинів, інгібіторами рецепторних тирозинкіназ, ретиноїдами/дельтоїдами, алкалоїдами рослин, малими інгібуючими рибонуклеїновими кислотами (miRNA), інгібіторами топоізомераз, інгібіторами убіквітинлігази і т. п., і в комбінації з одним або декількома з цих засобів.

Антитіла ВіТЕ являють собою біспецифічні антитіла, які направляють Т-клітини на атаку злоякісних клітин шляхом одночасного зв'язування двох клітин. Потім Т-клітини атакують злоякісну клітину-мішень. Приклади антитіл ВіТЕ включають адекватумумаб (Micromet MT201), блінатумумаб (Micromet MT103) і т. п. Не обмежуючись теорією, одним з механізмів, за допомогою якого Т-клітини індукують апоптоз злоякісної клітини-мішені, є екзоцитоз цитолітичних компонентів гранул, що містять перфторин і гранзим В. У цьому відношенні, було продемонстровано, що Bcl-2 послаблює індукцію апоптозу як перфорином, так і гранзимом В. Ці дані дозволяють припустити, що інгібування Bcl-2 може підсилити цитотоксичні ефекти, індуковані Т-клітинами при націлюванні на злоякісні клітини (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, J. of Immunology, 1997, 158 (12), 5783).

міРНК являють собою молекули, що містять ендегенні основи РНК або хімічно модифіковані нуклеотиди. Модифікації не усувають клітинну активність, а навпаки - надають підвищену стабільність і/або підвищену ефективність у клітинах. Приклади хімічних модифікацій включають тіофосфатні групи, 2'-дезоксинуклеотид, що містять 2'-ОСН<sub>3</sub> рибонуклеотиди, 2'-F-рибонуклеотиди, 2'-метоксіетилрибонуклеотиди, їх сполучення і т. п. міРНК можуть мати різну довжину (наприклад, 10-200 п.о.) і структури (наприклад, шпильки, одиничні/подвійні ланцюги, петлі, розриви/пропуски, невідповідності) і вони піддаються процесингу - процесуються в клітинах, забезпечуючи активний сайленсинг генів. Дволанцюжкова міРНК (длРНК) може містити однакове число нуклеотидів на кожному ланцюзі (тупі кінці) або асиметричні кінці (липкі кінці). Липкий кінець з 1-2 нуклеотидів може бути присутнім на смислового і/або антисмислового ланцюзі, а також він може бути присутнім на 5'- і/або 3'-кінцях даного ланцюга. Наприклад, було продемонстровано, що міРНК, націлені на Mcl-1, підсилюють активність АВТ-263 (тобто N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід) або АВТ-737 (тобто N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-біфеніл)-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід) у багатьох лініях пухлинних клітин (Tse et. al., Cancer Research, 2008, 68(9), 3421 і посилання в ній).

Полівалентні зв'язувальні білки являють собою зв'язувальні білки, що містять дві або більше антигензв'язувальні ділянки. Полівалентні зв'язувальні білки конструюють так, щоб вони містили три або більше антигензв'язувальні ділянки, і, як правило, вони не є природними антитілами. Термін "поліспецифічний зв'язувальний білок" означає зв'язувальний білок, здатний зв'язуватися з двома або більше спорідненими або неспорідненими мішенями. Зв'язувальні білки з подвійним варіабельним доменом (DVD) являють собою чотиривалентні або полівалентні зв'язувальні білки, що містять дві або більше антигензв'язувальні ділянки. Такі DVD можуть бути моноспецифічними (тобто здатними зв'язуватися з одним антигеном) або поліспецифічними (тобто здатними зв'язуватися з двома або більше антигенами). Зв'язувальні білки з DVD, що містять два поліпептиди DVD важкого ланцюга і два поліпептиди DVD легкого ланцюга, позначають як DVD-Ig. Кожна половина DVD-Ig містить поліпептид DVD важкого ланцюга, поліпептид DVD легкого ланцюга і дві антигензв'язувальні ділянки. Кожна ділянка зв'язування містить варіабельний домен важкого ланцюга і варіабельний домен легкого ланцюга усього з 6 CDR, що беруть участь у зв'язуванні антигену, на антигензв'язувальну ділянку.

Алкілюючі засоби включають алтретамін, AMD-473, AP-5280, апазиквон, бендамустин, бросталліцин, бусульфан, карбоквон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORETAZINE® (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамід, декарбазин, естрамустин, фотемустин, глюфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамід, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німустин, N-оксид азотистого іприту, ранімустин, темозоломід, тіотепа, TREANDA® (бендамустин), треосульфамід, рофосфамід і т. п.

Інгібітори ангиогенезу включають інгібітори специфічної до ендотелію рецепторного тирозинкінази (Tie-2), інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR), інгібітори рецептора інсуліноподібного фактора росту-2 (IGFR-2), інгібітори матриксної металопротеїнази-2 (MMP-2), інгібітори матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9), інгібітори рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), аналоги тромбоспондину, інгібітори рецепторної тирозинкінази фактора росту ендотелію судин (VEGFR) і т. п.

Антиметаболіти включають ALIMTA® (пеметрексед динатрію, LY231514, MTA), 5-азацитидин, XELODA® (капецитабін), кармофур, LEUSTAT® (кладрибін), клофарабін, цитарабін, цитарабін оксфосфат, цитозинарабінозид, децитабін, дефероксамін, доксифлуридин, ефлорнітин, EICAR (5-етиніл-1-β-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід), еноцитабін, етилцитидин, флударабін, 5-фторурацил або окремо в комбінації з лейковорином, GEMZAR® (гемцитабін),

гідроксисечовину, ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, рибозид 6-меркаптопурину, метотрексат, мікофенолову кислоту, неларабін, нолатрексед, окфосфат, пелітрексол, пентостатин, ралтитрексед, рибавірин, триапін, триметрексед, S-1, тіазофурин, тегафур, TS-1, відарабін, UFT і т. п.

5 Протівірусні засоби включають ритонавір, гідроксихлорквін і т. п.  
Інгібітори кінрази Aurora включають ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, специфічні до кінрази Aurora A інгібітори, специфічні до кінрази Aurora B інгібітори і загальні інгібітори кінрази Aurora і т. п.

10 Інгібітори білків Bcl-2 включають AT-101 ((-)-госипол), GENASENSE® (G3139 або облімерсен (антисмисловий олігонуклеотид, націлений на Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-біфеніл)-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-

15 ((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід (ABT-263), 4-(4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[[тетрагідро-2H-піран-4-ілметил]аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід (ABT-199), GX-070 (обатоклак) і т. п. Інгібітори кінрази Bcr-Abl включають DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (іматиніб) і т. п.

20 Інгібітори CDK включають AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопіридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селіцикліб (CYC-202, R-росковітин), ZK-304709, динацикліб і т. п.

Інгібітори COX-2 включають ABT-963, ARCOXIA® (еторикоксиб), BEXTRA® (валдекоксиб), BMS347070, CELEBREX® (целекоксиб), COX-189 (люміракоксиб), CT-3, DERAMAXX® (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамінофеніл-1H-пірол), МК-663 (еторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (рофекоксиб) і т. п.

Інгібітори EGFR включають ABX-EGF, імуноліпосоми проти EGFR, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX® (цетуксимаб), HR3, IgA-антитіла, IRESSA® (гефінітиб), TARCEVA® (ерлотиніб або OSI-774), TP-38, злитий білок EGFR, TYKERB® (лапатиніб) і т. п.

Інгібітори рецептора ErbB2 включають CP-724-714, CI-1033 (канертиніб), HERCEPTIN® (трастузумаб), TYKERB® (лапатиніб), OMNITARG® (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (іонафарніб), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (вакцину HER2), APC-8024 (вакцину HER-2), біспецифічне антитіло проти HER/2neu, B7.her2lg3, AS HER2 трифункціональні біспецифічні антитіла, mAB AR-209, mAB 2B-1 і т. п.

35 Інгібітори деацетилази гістонів включають депсипептид, LAQ-824, MS-275, трапоксин, субероїланілдігідроксамову кислоту (SAHA), TSA, вальпроєву кислоту і т. п.

Інгібітори HSP-90 включають 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданамицин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (рекомбінантне антитіло людини до HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090 VER49009 і т. п.

40 Інгібітори інгібіторів білків апоптозу включають HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 і т. п.

Кон'югати антитіло-лікарський засіб включають антитіло проти CD22-MC-MMAF, антитіло проти CD22-MC-MMAE, антитіло проти CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75, трастузумаб емтанзин і т. п.

45 Активатори каскаду реакцій рецептора смерті включають TRAIL, антитіла або інші засоби, що спрямовано впливають на TRAIL або рецептори смерті (наприклад, DR4 і DR5), такі як Аромаб, конатумумаб, ETR2-ST01, GDC0145 (лексатумумаб), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 і трастузумаб.

50 Інгібітори кінезинів включають інгібітори Eg5, такі як AZD4877, ARRY-520; інгібітори CENPE, такі як GSK923295A, і т. п.

Інгібітори JAK-2 включають CEP-701 (лесауртиніб), XL019 і INCB018424, і т. п.

Інгібітори MEK включають ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 і т. п.

Інгібітори mTOR включають AP-23573, CCI-779, еверолімус, RAD-001, рапаміцин, темсиролімус, АТФ-конкурентні інгібітори TORC1/TORC2, включаючи PI-103, PP242, PP30, торин 1 і т. п.

55 Нестероїдні протизапальні лікарські засоби включають AMIGESIC® (салсалат), DOLOBID® (дифлунізал), MOTRIN® (ібупрофен), ORUDIS® (кетопрофен), RELAFEN® (набуметон), FELDENE® (піроксикам), крем ібупрофен, ALEVE® (напроксен) і NAPROSYN® (напроксен), VOLTAREN® (диклофенак), INDOCIN® (індометацин), CLINORIL® (суліндак), TOLECTIN® (толметин), LODINE® (етодолак), TORADOL® (кеторолак), DAYPRO® (оксапрозин) і т. п.

60



Інгібітори PDGFR включають C-451, CP-673, CP-868596 і т. п.

Хіміотерапевтичні засоби на основі платини включають цисплатин, ELOXATIN® (оксалиплатин) ептаплатин, лабоплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин, пікоплатин і т. п.

5 Інгібітори Polo-подібної кінази включають BI-2536 і т. п.

Інгібітори фосфоїнозитид-3 кінази (PI3K) включають вортманін, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 і т. п.

Аналоги тромбоспондину включають ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 і т. п.

10 Інгібітори VEGFR включають AVASTIN® (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (рибозим, що інгібує ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) і Chiron, (Emeryville, CA)), акситиніб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, SC-862, макуген (пептаміб), NEXAVAR® (сорафеніб, BAY43-9006), пазопаніб (GW-786034), ваталаніб (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (сунітиніб, SU-11248), пастку VEGF, ZACTIMA™ (вандетаніб, ZD-6474) і т. п.

15 Антибіотики включають інтеркалюючі антибіотики акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анамуцин, адриаміцин, BLENOXANE® (блеоміцин), даунорубіцин, CAELYX® або MYOCET® (ліпосомальний доксорубіцин), елсамітруцин, епірбуцин, гларбуіцин, ZAVEDOS® (ідарубіцин), мітоміцин C, неморубіцин, неокарзиностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубіцин), зиностатин і т. п.

20 Інгібітори топоізомерази включають акларубіцин, 9-амінокамптотецин, амонафід, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR® (іринотекану гідрохлорид), камптотецин, CARDIOXANE® (декразоксин), дифломотекан, едотекарин, ELLENCE® або PHARMORUBICIN® (епірубіцин), етопозид, екзатекан, 10-гідроксикамптотецин, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, оратецин, пірарбуцин, піксантрон, рубитекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і т. п.

25 Антитіла включають AVASTIN® (бевацизумаб), специфічні до CD40 антитіла, chTNT-1/B, деносумаб, ERBITUX® (цетуксимаб), HUMAX-CD4® (заноліумаб), специфічні до IGF1R антитіла, лінтузумаб, PANOREX® (едреколомаб), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (ритуксимаб), тициліумаб, трастузумаб, антитіла проти CD20 I і II типів і т. п.

30 Гормональні лікарські засоби включають ARIMIDEX® (анастрозол), AROMASIN® (екземестан), арзоксифен, CASODEX® (бікалутамід), CETROTIDE® (цетрорелікс), дегарелікс, деслорелін, DESOPAN® (трилостан), дексаметазон, DROGENIL® (флутамід), EVISTA® (ралоксифен), AFEMA™ (фадрозол), FARESTON® (тореміфен), FASLODEX® (фулвестрант), FEMARA® (летрозол), форместан, глюкокортикоїди, HECTOROL® (доксеркальциферол), RENAGEL® (севеламеру карбонат), лазофоксифен, лейпролід ацетат, MEGACE® (мегестерол), MIFEPREX® (міфепристон), NILANDRON™ (нілутамід), NOLVADEX® (тамоксифену цитрат), 35 PLENAXIS™ (абарелікс), преднізон, PROPECIA® (фінастерид), рилостан, SUPREFACT® (бузерелін), TRELSTAR® (рилізінг-фактор лютеїнізуючого гормону (LHRH)), VANTAS® (імплантат гістреліну, VETORYL® (трилостан або модростан), ZOLADEX® (фосрелін, гозерелін) і т. п.

40 Дельтоїди і ретиноїди включають сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретинід, PANRETIN® (аліретиноїн), ATRAGEN® (ліпосомний третиноїн), TARGRETIN® (бексаротен), LGD-1550 і т. п.

Інгібітори PARP включають ABT-888 (веліпариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 і т. п.

45 Рослинні алкалоїди включають, але не обмежуються ними, вінкристин, вінбластин, віндезин, вінорелбін і т. п.

Інгібітори протеасом включають VELCADE® (бортезоміб), MG132, NPI-0052, PR-171, карфілзоміб і т. п.

Приклади імунологічних засобів включають інтерферони й інші імуностимулюючі засоби.

50 Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1а, ACTIMMUNE® (інтерферон гамма-1b) або інтерферон гамма-n1 їх сполучення і т. п. Інші засоби включають ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (окислений глутатіон), BEROMUN® (тазонермін), BEXXAR® (тозитумомаб), CAMPATH® (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитарний антиген 4), декарбазин, денілейкін, епратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарний альфа-інтерферон, 55 іміквімод, MDX-010 (антитіло проти CTLA-4), вакцину проти меланоми, мітумомаб, молграмостим, MYLOTARG™ (гемтузумаб озогаміцин), NEUPOGEN® (філграстим), OncoVAC-CL, OVAREX® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFg1), PROVENGE® (сипулейцел-Т), саргарамостин, сизофілан, тецелейкін, THERACYS® (бацила Кальмета-Герена), убенімекс, VIRULIZIN® (імунотерапевтичний засіб, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (специфічна речовина від

60 Maruyama (SSM)), WF-10 (тетрахлордекаоксид (TCDO)), PROLEUKIN® (альдеслейкін),

ZADAXIN® (тималфазин), ZENAPAX® (даклізумаб), ZEVALIN® (90Y-ібритумомаб тіуксетан) і т. п.

Модифікатори біологічної відповіді являють собою засоби, що модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживаність, ріст або диференціювання клітин тканин для направлення їх таким чином, щоб вони здобували протипухлинну активність, і включають крестин, лентинан, сизофіран, піцибаніл PF-3512676 (CpG-8954), убенімекс і т. п.

Аналоги піримідинів включають цитарабін (ара-С або арабінозид С), цитозинарабінозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабін), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабін), TOMUDEX® (ратитрексед), TROXATYL™ (триацетилюридин троксацитабін) і т. п.

Аналоги пуринів включають LANVIS® (тіогуанін) і PURI-NETHOL® (меркаптопурин).

Антимітотичні засоби включають батабулін, епітилон D (KOS-862), N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, іксабепілон (BMS 247550), паклітаксел, TAXOTERE® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупілон, XRP-9881 (ларотаксел), вінфлунін, ZK-EPO (синтетичний епотилон) і т. п.

Інгібітори убіквітинлігази включають MDM2 інгібітори, такі як нутліни, інгібітори NEDD8, такі як MLN4924, і т. п.

Сполуки за даним винаходом також можна використовувати як радіосенсибілізуючі засоби, що підвищують ефективність променевої терапії. Приклади променевої терапії включають дистанційну променеву терапію, телетерапію, брахітерапію і променеву терапію з використанням закритого, незакритого джерела і т. п.

Крім того, сполуки за даним винаходом можна комбінувати з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (інгібітор фарнезилтрансферази), ADVEXIN® (вакцина Ad5CMV-p53), ALTOCOR® або MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (полі I:полі C12U, синтетична PHK), APTOSYN® (екзисулінд), AREDIA® (памідронова кислота), арглабін, L-аспарагіназа, атаместан (1-метил-3,17-діон-андроста-1,4-дієн), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062 (похідне комбреастатину) BEC2 (мітумомаб), кахектин або кахексин (фактор некрозу пухлина-альфа), канваксин (вакцина), CEAVAC® (вакцина проти злоякісної пухлини), CELEUK® (цельмолейкін), CEPLENE® (гістаміну дигідрохлорид), CERVARIX® (вакцина вірусу папіломи людини), CHOP® (C: CYTOXAN® (циклофосфамід); H: ADRIAMYCIN® (гідроксидоксорибін); O: вінкрестин (ONCOVIN®); P: преднізон), CYPAT™ (ципротерону ацетат), комбрестатин A4P, DAB(389)EGF (каталітичний і транслокаційний домени дифтерійного токсину, злиті за допомогою лінкера His-Ala з епідермальним фактором росту людини) або TransMID-107R™ (дифтерійні токсини), дакарбазин, дактиноміцин, 5,6-диметилксантенон-4-оцтова кислота (DMXAA), еніпурацил, EVIZON™ (скваламінлактат), DIMERICINE® (T4N5 ліпосомальний лосьон), дискодермолід, DX-8951f (екзатекану мезилат), ензастаурин, EPO906 (епітилон B), GARDASIL® (чотиривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (вакцина на основі кон'югата гангліозиду), GVAX® (вакцина проти раку передміхурової залози), галофугінон, гістерелін, гідроксикарбамід, ібандронова кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекин бесудотокс), IL-13-екзотоксин синегнійної палички, інтерферон-α, інтерферон-γ, JUNOVAN™ або МЕРАСТ™ (міфамуртид), лонафарніб, 5,10-метилентетрагідрофолат, мілтефозин (гексадецилфосфохолін), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметрексату глюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (фермент рибонуклеаза), ONCOPHAGE® (вакцина для лікування меланоми), ONCOVAX® (вакцина IL-2), ORATHECIN™ (рубитекан), OSIDEM® (клітинний лікарський засіб на основі антитіла), OVAREX® MAb (моноклональне антитіло миші), паклітаксел, PANDIMEX™ (агліконові сапоніни з женьшеню, що містять 20(S)протопанаксادیол (aPPD) і 20(S)протопаксатриол (aPPT)), панітумумаб, PANYAC®-VF (вакцина проти злоякісної пухлини, що проходить випробування), пегаспаргаза, PEG-інтерферон А, феноксодіол, прокарбазин, ребімастат, REMOVAB® (катумаксомаб), REVLIMID® (леналідомід), RSR13 (ефапроксирал), SOMATULINE® LA (ланреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (Streptomyces staurospores), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), TAXOPREXIN® (DHA-паклітаксел), TELCYTA® (канфосфамід, TLK286), темілефен, TEMODAR® (темозоломід), тесміліфен, талідомід, THERATOPE® (STn-KLH), тимітак (2-аміно-3,4-дигідро-6-метил-4-оксо-5-(4-піридилтіо)хіназолін дигідрохлорид), TNFERADE™ (аденовектор: носій ДНК, що містить ген фактора некрозу пухлини-α), TRACLEER® або ZAVESCA® (бозентан), третиноїн (ретин-А), тетрандрин, TRISENOX® (триоксид миш'яку), VIRULIZIN®, україн (похідне алкалоїдів з рослини чистотілу великого), вітаксин (антитіло до альфа-в-бета-3), XCYTRIN® (мотексафін гадолінію), XINLAY™ (атрасентан), XYOTAX™ (паклітаксел поліглюмекс), YONDELIS® (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD® (дексразоксан), ZOMETA® (золендроновна кислота), зорубіцин і т. п.

Багато білків брали участь в основних аутоімунних і запальних відповідях. Таким чином, можливою може бути комбінація селективних інгібіторів Bcl-2 за винаходом зі сполуками, здатними змінювати функцію інших білків, що беруть участь в основних аутоімунних і запальних відповідях. Приклади білків, асоційованих з аутоімунною і запальною відповіддю включають C5, CCL1 (I-309), CCL11 (еотаксин), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2/еотаксин-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC/IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78/LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL2, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1 (активований ендотеліальними моноцитами цитокин), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP, FADD, IRAK-M, IRAK1, IRAK2, IRAK4, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GFI1, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTB, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB11, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB1R, TGFB2R, TGFB3R, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11, VEGF, ZFPM2, RNF110 (ZNF144), сімейство FGF, PLGF, DLL4, NPR-1, модулятори Fc-гамма-рецептора IIb, модулятори антитілу проти плазмацитоїдних клітин, модифікатори виведення імунних комплексів, такі як РНКаза або ДНКаза, інгібітори протоонкогенів, такі як, але, не обмежуючись ними, c-kit і b-raf, модулятори рецептора фактора росту фібробластів 1 типу, модулятори дигідрооротатдегідрогенази, модулятори естрогенових рецепторів, інгібітор ДНК-спрямовуваної полімерази, модулятори CD85-гамма і епігенетичні модифікатори.

Комбінації для лікування аутоімунних і запальних захворювань можуть містити сполуки за винаходом і нестероїдний протизапальний лікарський засіб(и), що також позначається як NSAID, що включають лікарські засоби, такі як ібупрофен. Інші комбінації можуть містити кортикостероїди, включаючи преднізолон; добре відомі побічні ефекти використання стероїдів можна зменшувати або навіть усувати шляхом поступового зниження дози стероїдів, необхідної при лікуванні індивідумів у комбінації з даним винаходом.

Необмежуючі приклади терапевтичних засобів, які можна використовувати в комбінації із селективними інгібіторами Bcl-2 за даним винаходом для лікування вовчака включають подані нижче: пригнічуючий цитокини протизапальний лікарський засіб(и) (CSAID); антитіла проти або антагоністи інших цитокинів людини або факторів росту, наприклад, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, інтерферони (наприклад, альфа, бета, гамма і т. д.), Tweak, BAFF/BLyS, April, хемокини. Сполуки за винаходом також можна комбінувати з антитілами до молекул клітинної поверхні, таких як CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20, CD22, CD25, CD28, CD30, CD32, CD40, CD45, CD47, CD52, CD54, CD64, CD69, CD72, CD79, CD80 (B7,1), CD86 (B7,2), CD90, CD100, CD200, CTLA, ICOS-1, B7RP, BR3, TACI, BCMA, або їх лігандів, включаючи CD154 (gp39 або CD40L).

Сполуки за винаходом також можна комбінувати з іншими засобами, такими як цитоксан, 6-MP, азатіоприн сульфасалазин, месалазин, олсалазин хлорхінін, пеніциламін, ауротіомалат (внутрішньом'язовий і пероральний), азатіоприн, кохіцин, кортикостероїди (пероральний, інгаляційні і місцева ін'єкція), селективними модулятори рецептора глюкокортикоїдів (SGRM), агоністи О-бета-2-адренорецепторів (сальбутамол, тербуталін, салметерол), ксантини (теофілін, амінофілін), кромоглікат, недокроміл, кетотифен, іпратропій і окситропій, циклоспорин, FK506, лефлуномід, кортикостероїди, такі як преднізолон, інгібітори фосфодіестерази, агоністи аденозину, антитромботичні засоби, інгібітори комплементу,

адренергічні засоби, засоби, що порушують передачу сигналів прозапальними цитокінами, такі як TNF- $\alpha$  або IL-1 (наприклад, IRAK, NIK, IKK, p38 або інгібітори MAP-кінази), інгібітори ферментів, що перетворюють IL-1 $\beta$ , інгібітори JAK, інгібітори BTK, інгібітори SYK, інгібітори сімейства PKC, інгібітори ферментів, що перетворюють TNF- $\alpha$  (TACE), інгібітори T-клітинної сигналізації, такі як інгібітори кіназ, інгібітори металопротеїназ, сульфасалазин, 6-меркаптопурини, інгібітори ангіотензинперетворюючих ферментів, розчинні рецептори до цитокінів і їхні похідні (наприклад, розчинні рецептори до p55 або p75 TNF і похідні p75TNFRlgG (Enbrel™ і p55TNFRlgG (ленерцепт)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), протизапальні цитокіни (наприклад, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-33 і TGF $\beta$ ), фолієва кислота, гідроксихлорохіну сульфат, етанерцепт, інфліксимаб, метилпреднізолон, мелоксикам, метилпреднізолону ацетат, ауротіомалат натрію, аспірин, триамцінолонацетонід, пропоксифенапсилат/арар, фолат, диклофенак натрію, оксикодон HCl, пропоксифен напсилат/арар (ацетамінофен), диклофенак натрію/мізопростол, фентаніл, анакінра, рекомбінантна форма людини, трамадол HCl, ціанкобаламін/фа/піридоксин, ацетамінофен, аледронат натрію, преднізолон, сульфат морфіну, лідокаїну гідрохлорид, сульфат глюкозаміну/хондроїтин, амітриптилін HCl, сульфадіазин, олопатадин HCl, мізопростол, омепразол, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-Ig, IL-18 BP, антитіло проти IL-18, антитіло проти IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, рофлуміласт, IC-485, CDC-801, мезопрам. Комбінації можуть додатково містити лефлуномід, циклоспорин і агоністи S1P.

Приклади терапевтичних засобів для SLE (вовчака) і вовчакового нефриту, з якими можна комбінувати сполуки за винаходом, включають подані нижче: NSAID, наприклад, диклофенак, напроксен, ібупрофен, піроксикам, індометацин; інгібітори COX2, наприклад, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб; протималарійні засоби, наприклад, гідроксихлорохін; стероїди, наприклад, преднізон, преднізолон, буденозид, дексаметазон; цитотоксичні засоби, наприклад, азатіоприн, циклофосфамід, мікофенолату мофетил, метотрексат; інгібітори PDE4 або інгібітор синтезу пуринів, наприклад, селепт, зв'язувальні білки, що вводяться в способи за винаходом, також можна комбінувати із засобами, такими як сульфасалазин, 5-аміносаліцилова кислота, олсалазин, імуран, і засобами, що порушують синтез, продукцію або дію прозапальних цитокінів, таких як IL-1, наприклад, інгібітори каспаз, такі як інгібітори ферментів, що перетворюють IL-1 $\beta$ , і IL-1ra. Винахід також можна використовувати з інгібіторами T-клітинної сигналізації, наприклад, інгібіторами тирозинкіназ, або молекулами, що спрямовано впливають на молекули активації T-клітин, наприклад, CTLA-4-IgG або антитілами проти сімейства B7, такими як B7RP, антитілами проти сімейства PD-1. Винахід можна комбінувати з IL-11 або антитілами проти цитокінів, наприклад, фонотолізумабом (антитілом проти IFN $\gamma$ ), антитілом проти інтерферон-альфа або антитілами проти рецептора, наприклад, антитілом проти рецептора IL-6 (включаючи gp130), і антитілами проти молекул поверхні В-клітин. Винахід також можна використовувати з інгібіторами HMGB1, HDGF. Винахід також можна використовувати з інгібіторами toll-подібних рецепторів 1, 2, 3, 4, 7 і 9. Винахід також можна використовувати з інгібіторами маркерів дендритних клітин BDCA-1, 2 і 3, DEC205, CD11c, Bst2 (PDCA-1), лангеріном і Siglec-H. Винахід також можна використовувати із засобами, що сприяють регуляторній функції Т-клітин. Винахід також можна використовувати з LJP 394 (абетимусом), засобами, що інгібують комплемент, наприклад, антитілом проти C5, антитілом проти C5a, виснажують або інактивують В-клітини, наприклад, ритуксимабом (антитілом проти CD20), лімфостат-В (антитілом проти BlyS), антитілом проти CD22, антагоністами TNF, наприклад, антитілами проти TNF, адаліумабом (публікація PCT № WO 97/29131; HUMIRA), CA2 (ремікейдом), CDP 571, конструкціями TNFR-Ig, (p75TNFRlgG (енбрел) і p55TNFRlgG (ленерцепт)) і інгібіторами інших представників сімейства bcl-2, таких як Bcl-xL, Mcl-1, A-1, і т. д. Приклади терапевтичних засобів, використовуваних для лікування синдрому Шегрена, які можна комбінувати із селективними інгібіторами Bcl-2 за винаходом, включають, але не обмежуються ними, штучні сльози, циклоспорин, цевімелін, пілокарпін, NSAID, кортикостероїди, імуносупресори, модифікуючі захворювання протиревматичні лікарські засоби (DMARD), такі як метотрексат і гідроксихлорохін.

Способи лікування

Один з варіантів здійснення винаходу стосується способів лікування злоякісної пухлини в ссавця, що включає введення йому терапевтично прийнятної кількості сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування аутоімунного захворювання в ссавця, що включає введення йому терапевтично прийнятної кількості сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування захворювання в індивідуума, під час якого експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, де зазначені способи включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки в індивідуума, де зазначені способи включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування захворювання в індивідуума, під час якого експресуються антиапоптотичні білки Bcl-2, де зазначені способи включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки в індивідуума, де зазначені способи включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена в індивідуума, де зазначені способи включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту і синдрому Шегрена в індивідуума, де зазначені способи включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом і терапевтично ефективної кількості одного додаткового терапевтичного засобу або більше одного додаткового терапевтичного засобу.

Очікують, що внаслідок того, що, сполуки за даним винаходом зв'язуються з Bcl-2, вони також є придатними як зв'язувальні засоби для антиапоптотичних білків, що мають близьку структурну гомологію з Bcl-2, такі як, наприклад, антиапоптотичні білки Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1 і Bfl-1/A1.

Залученість білків Bcl-2 у рак сечового міхура, злоякісні пухлини головного мозку, рак молочної залози, злоякісні пухлини кісткового мозку, рак шийки матки, хронічний лімфоцитарний лейкоз, колоректальний рак, рак стравоходу, гепатоцелюлярний рак, лімфобластний лейкоз, фолікулярну лімфому, лімфолейкоз Т-клітинного або В-клітинного походження, меланому, мієлогенний лейкоз, мієлому, злоякісні пухлини порожнини рота, рак яєчника, недрібноклітинний рак легень, рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легень, злоякісні пухлини селезінки і т. п. описана в заявці від того ж заявника PCT/US2004/036770, опублікованій як WO 2005/049593, у PCT/US2004/037911, опублікованій як WO 2005/049594, і в PCT/US01/29432, опублікованій як WO02/24636.

Залученість білків Bcl-2 в імунні й аутоімунні захворювання описана в Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92, і New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. Залученість білків Bcl-2 в артрит описана в заявці від того ж заявника PCT/US2008/083478, опублікованій як WO 2009/064938. Залученість білків Bcl-2 у способи лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту і синдрому Шегрена описана в у заявці від того ж заявника PCT/US2011/061769, опублікованій як WO 2012/071374. Залученість білків Bcl-2 у відторгнення трансплантата кісткового мозку описана в патентній заявці США від того ж заявника із серійним № 11/941196.

Надекспресія білків Bcl-2 корелює зі стійкістю до хіміотерапії, клінічним результатом, прогресуванням захворювання, загальним прогнозом або їхнім сполученням при різних

злоякісних пухлинах і порушеннях імунної системи. Злоякісні пухлини включають, але не обмежуються ними, типи гематологічних і солідних пухлин, такі як неврома слухового нерва, гострий лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз (моноцитарний, мієлобластний, аденокарциному, ангіосаркома, астроцитому, мієломоноцитарний і промієлоцитарний), гострий Т-клітинний лейкоз, базально-клітинна карцинома, карцинома жовчних проток, рак сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, рак молочної залози (включаючи естроген-рецептор позитивний молочної залози), бронхогенна карцинома, лімфома Беркітта, рак шийки матки, хондросаркома, хордома, хоріокарцинома, хронічний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний (гранулоцитарний) лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, рак товстого кишечника, колоректальний рак, краніофарингіома, цистаденокарцинома, диспроліферативні зміни (дисплазії і метаплазії), ембріональна карцинома, рак ендометрія, ендотеліосаркома, епендимому, епітеліальна карцинома, еритролейкоз, рак стравоходу, естроген-рецептор позитивний рак молочної залози, есенційна тромбоцитемія, пухлина Юїнга, фібросаркома, карцинома шлунка, рак статевих клітин яєчка, гестаційна трофобластична хвороба, гліобластома, рак голови і шиї, хвороба важких ланцюгів, гемангіобластома, гепатома, гепатоцелюлярний рак, гормон-нечутливий рак передміхурової залози, лейоміосаркома, ліпосаркома, рак легені (включаючи дрібноклітинний рак легень і недрібноклітинний рак легень), лімфангіоендотеліосаркома, лімфангіосаркома, лімфобластний лейкоз, лімфома (лімфома, включаючи дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, лімфому Ходжкіна і неходжкінську лімфому), злоякісні новоутворення і гіперпроліферативні порушення сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, легені, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри і матки, лімфолейкоз Т-клітинного або В-клітинного походження, лейкоз, медулярна карцинома, медулобластома, меланома, менінгіома, мезотеліома, множинна мієлома, мієлогенний лейкоз, мієлома, міксосаркома, нейробластома, олігодендрогліома, злоякісна пухлина порожнини рота, остеогенна саркома, рак яєчника, рак підшлункової залози, папілярні аденокарциноми, папілярна карцинома, периферична Т-клітинна лімфома, пінеалома, істинна поліцитемія, рак передміхурової залози (включаючи гормон-нечутливий (резистентний) рак передміхурової залози), рак прямої кишки, нирковоклітинна карцинома, ретинобластома, рабдоміосаркома, саркома, карцинома сальних залоз, семіома, рак шкіри, недрібноклітинна карцинома легень, солідні пухлини (карциноми і саркоми), рак шлунка, плоскоклітинна карцинома, синовіома, карцинома потових залоз, рак яєчка (включаючи рак статевих клітин яєчка), рак щитовидної залози, макроглобулінемія Вальденстрема, тестикулярні пухлини, рак матки, пухлина Вільмса і т. п.

Також очікують, що сполуки за даним винаходом будуть інгібувати ріст клітин, які експресують білки Bcl-2, що походять зі злоякісної пухлини дитячого віку або неоплазії, включаючи ембріональну рабдоміосаркому, гострий лімфобластний лейкоз дитячого віку, гострий мієлогенний лейкоз дитячого віку, альвеолярну рабдоміосаркому дитячого віку, анапластичну епендимому дитячого віку, анапластичну великоклітинну лімфому дитячого віку, анапластичну медулобластома дитячого віку, атипичну тератоїдно/рабдоїдну пухлину центральної нервової системи дитячого віку, біфенотипічний гострий лейкоз дитячого віку, лімфому Беркітта дитячого віку, злоякісні пухлини сімейства пухлин Юїнга дитячого віку, такі як приметилна нейроектодермальна пухлина, дифузійна анапластична пухлина Вільмса дитячого віку, пухлина Вільмса зі сприятливою гістологією дитячого віку, гліобластома дитячого віку, медулобластома дитячого віку, нейробластома дитячого віку, мієлоцитоматоз, що походить з нейробластоми дитячого віку, злоякісні пухлини з попередників В-клітин дитячого віку (такі як лейкоз), остеосаркома дитячого віку, рабдоїдна пухлина нирки дитячого віку, рабдоміосаркома дитячого віку і Т-клітинні злоякісні пухлини дитячого віку, такі як лімфома і рак шкіри, і т. п.

Аутоімунні порушення включають синдром набутого імунodefіциту (СНІД), аутоімунний лімфопроліферативний синдром, гемолітичну анемію, запальні захворювання і тромбоцитопенію, гостре або хронічне імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, хворобу Аддисона, алергійні захворювання, алопецію, осередкову алопецію, атероматозне захворювання/атеросклероз, атеросклероз, артрит (включаючи остеоартрит, юнацький хронічний артрит, септичний артрит, артрит Лайма, псоріатичний артрит і реактивний артрит), аутоімунне бульозне захворювання, абеталіпопротеїнемію, пов'язані з набутих імунodefіцитом захворювання, гостре імунне захворювання, пов'язане з трансплантацією органа, пріоретенний акроціаноз, гострі і хронічні паразитарні або інфекційні процеси, гострий панкреатит, гостру ниркову недостатність, гостру ревматичну лихоманку, гострий поперечний мієліт, аденокарциноми, ектопічні систоли в польотах, (гострий) респіраторний дистрес-синдром дорослих, комплекс СНІД-деменція, алкогольний цироз, алкогольне ураження печінки, алкогольний гепатит, алергійний кон'юнктивіт, алергійний контактний дерматит, алергійний

риніт, алергію й астму, відторгнення алотрансплантата, дефіцит альфа-1-антитрипсину, хворобу Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, анемію, стенокардію, асоційоване з анкілозивним спондилітом захворювання легень, дегенерацію клітин передніх рогів спинного мозку, антитілоопосередковану цитотоксичність, антифосфоліпідний синдром, антирецепторні реакції гіперчутливості, аневризми аорти і периферичні аневризми, розшарування аорти, артеріальну гіпертензію, атеросклероз, артеріовенозний анастомоз, артропатію, астенію, астму, атаксію, атопічну алергію, фібриляцію передсердь (безперервну або пароксизмальну), тріпотіння передсердь, атріовентрикулярну блокаду, атрофічний аутоімунний гіпотиреоз, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний гепатит, аутоімунний гепатит 1 типу (класичний аутоімунний або вовчаковий гепатит), аутоімунно-опосередковану гіперглікемію, аутоімунну нейтропенію, аутоімунну тромбоцитопенію, аутоімунне захворювання щитовидної залози, В-клітинну лімфому, відторгнення кісткового трансплантата, відторгнення трансплантата кісткового мозку (ВМТ), облітеруючий бронхіоліт, блокаду ніжки пучка Гіса, опіки, кахексію, аритмії серця, синдром серцевого шоку, пухлини серця, кардіоміопатію, запальну відповідь на серцево-легеневе шунтування, відторгнення хрящового трансплантата, дегенерації кори мозочка, мозочкові порушення, хаотичну або багатоосередкову передсерцеву тахікардію, асоційовані з хіміотерапією порушення, хламідіоз, холестаза, хронічний алкоголізм, хронічний активний гепатит, синдром хронічної втоми, хронічне імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органа, хронічну еозинофілну пневмонію, хронічні запальні патології, хронічний слизисто-шкірний кандидоз, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), хронічну інтоксикацію саліцилатами, загальний варіюючий імунodefіцит (загальну варіабельну гіпогаммаглобулінемію), кон'юнктивіт, асоційоване із захворюванням сполучної тканини інтерстиціальне захворювання легень, контактний дерматит, гемолітичну анемію з позитивним тестом Кумбса, легеневе серце, хворобу Крейтцфельда-Якоба, криптогенний аутоімунний гепатит, криптогенний фіброзуючий альвеоліт, культурально-негативний сепсис, кістозний фіброз, асоційовані з терапією цитокінами порушення, хворобу Крона, деменцію боксерів, демієлінізуючі захворювання, геморагічну лихоманку Денге, дерматит, склеродермію, дерматологічні стани, асоційоване з дерматоміозитом/поліміозитом захворювання легень, діабет, діабетичне атеросклеротичне захворювання, цукровий діабет, хворобу дифузійних тілець Леві, дилатаційну кардіоміопатію, дилатаційну застійну кардіоміопатію, дискоїдний червоний вовчак, порушення базальних гангліїв, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, синдром Дауна в середньому віці, індуковану лікарськими засобами інтерстиціальну легеневу хворобу, індукований лікарськими засобами гепатит, індуковані лікарськими засобами порушення руху, індуковані лікарськими засобами, які блокують рецептори дофаміну ЦНС, чутливість до лікарських засобів, екзему, енцефаломієліт, ендокардит, ендокринопатію, ентеропатичний синовіт, епіглотит, інфекцію вірусом Епштейна-Барра, еритро мелалгію, екстрапірамідні і мозочкові порушення, сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, відторгнення імплантата ембріонального тимуса, атаксію Фридрейха, функціональні порушення периферичних артерій, жіночу безплідність, фіброз, легеневий фіброз, грибовий сепсис, газову гангрену, виразку шлунка, гігантоклітинний артеріїт, гломерулонефрит, гломерулонефрити, синдром Гудпасчера, аутоімунний гіпотиреоз із зобом (захворювання Хашимото), подагричний артрит, відторгнення трансплантата будь-якого органа або тканини, реакцію "трансплантат проти хазяїна", грамнегативний сепсис, грампозитивний сепсис, гранульоми унаслідок внутрішньоклітинних організмів, інфекцію стрептококами групи В (GBS), хворобу Грейва, асоційоване з гемосидерозом захворювання легень, волосатоклітинний лейкоз, хворобу Галервордена-Шпатца, тиреоїдит Хашимото, сінну лихоманку, відторгнення трансплантата серця, гемохроматоз, гемопоетичні злоякісні новоутворення (лейкоз і лімфому), гемолітичну анемію, гемолітичний уремичний синдром/тромболітичну тромбоцитопенічну пурпуру, кровотечу, пурпуру Шенлейна-Геноха, гепатит А, гепатит В, гепатит С, інфекцію ВІЛ/нейропатію, викликану ВІЛ, хворобу Ходжкіна, гіпаратиреоз, хорею Хантингтона, гіперкінетичні порушення руху, реакції гіперчутливості, гіперчутливий пневмоніт, гіпертиреоз, гіпокінетичні порушення руху, обстеження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозової системи, ідіопатичну хвороба Аддисона, ідіопатичну лейкопенію, ідіопатичний легеневий фіброз, ідіопатичну тромбоцитопенію, ідіосинкразичне захворювання печінки, спинальну м'язову атрофію дитячого віку, інфекційні захворювання, запалення аорти, запальне захворювання кишечника, запальне захворювання кишечника, інсулінозалежний цукровий діабет, інтерстиціальний пневмоніт, іридоцикліт/увеїт/неврит зорового нерва, ушкодження при ішемії-реперфузії, ішемічний інсульт, юнацьку перніціозну анемію, юнацький ревматоїдний артрит, юнацьку спинальну м'язову атрофію, саркому Капоші, синдром Кавасакі, відторгнення трансплантата нирки, легіонельоз, лейшманіоз, лепру, ушкодження кортико-спинальної системи, IgA-залежний лінійний дерматоз,

ліпідемію, печінко-відторгнення трансплантата, хворобу Лайма, лімфедему, лімфоцитарне інфільтраційне захворювання легень, малярію, ідіопатичну або NOS чоловічу безплідність, злоякісний гістіоцитоз, злоякісну меланому, менінгіт, менінгококемію, мікроскопічний васкуліт нирок, мігренозний головний біль, полісистемне мітохондріальне порушення, змішане захворювання сполучної тканини, асоційоване зі змішаним захворюванням сполучної тканини захворювання легень, моноклональну гаммапатію, множинну мієлому, полісистемну дегенерацію (Менцеля, Дежерина-Тома, Шая-Дрейджера і Мачадо-Джозефа), міалгічний енцефаліт/синдром хронічної втоми, важку міастенію, мікроскопічний васкуліт нирок, *Mycobacterium avium* із внутрішньоклітинною локалізацією, *Mycobacterium tuberculosis*, мієлодиспластичний синдром, інфаркт міокарда, ішемічні порушення міокарда, карциному носоглотки, хронічне захворювання легень немовлят, нефрит, нефроз, нефротичний синдром, нейродегенеративні захворювання, нейрогенні м'язові атрофії I, нейтропенічну лихоманку, неалкогольний стеатогепатит, оклюзію черевного відділу аорти і її гілок, оклюзійні артеріальні порушення, відторгнення трансплантата-органа, орхіт/епідідиміт, орхіт/процедури зворотної вазектомії, органомегалію, остеопороз, остеопороз, недостатність яєчників, відторгнення трансплантата підшлункової залози, паразитарні захворювання, відторгнення трансплантата паразитовидної залози, хворобу Паркінсона, запальне захворювання таза, звичайну пухирчатку, ексфолюативну пухирчатку, пемфігоїд, хронічний риніт, захворювання перикарда, периферичне атеросклеротичне захворювання, периферичні судинні порушення, перитоніт, перніціозну анемію, факогенний увеїт, пневмонію *Pneumocystis carinii*, пневмонію, синдром ROEMS (поліневропатія, органомегалія, ендокринопатія, моноклональна гаммапатія і синдром шкірних змін), постперфузійний синдром, синдром після штучного кровообігу, посткардіотомний синдром після інфаркту міокарда, постінфекційне інтерстиціальне захворювання легень, передчасну недостатність яєчників, первинний біліарний цироз, первинний склерозивний гепатит, первинну мікседему, первинну легеневу гіпертензію, первинний склерозивний холангіт, первинний васкуліт, прогресуючий над'ядерний параліч, псоріаз, псоріаз 1 типу, псоріаз 2 типу, псоріатичну артропатію, легеневу гіпертензію, вторинну відносно захворювання сполучної тканини, легеневий прояв вузликowego поліартеріїту, постзапальну інтерстиціальну легеневу хворобу, променевий фіброз, променеву терапію, феномен і захворювання Рейно, хворобу Рейно, хворобу Рефсума, тахікардію з регулярним вузьким QRS, хворобу Рейтера, ниркове захворювання NOS, вазоренальну гіпертензію, реперфузійне ушкодження, рестриктивну кардіоміопатію, асоційовану з ревматоїдним артритом інтерстиціальну легеневу хворобу, ревматоїдний спондиліт, саркоїдоз, синдром Шмідта, склеродермію, сенільну хорею, сенільну деменцію за типом тілець Леві, септичний синдром, септичний шок, серонегативні артропатії, шок, серповидно-клітинну анемію, асоційоване з хворобою Шегрена захворювання легень, синдром Шегрена, відторгнення алотрансплантата шкіри, синдром шкірних змін, відторгнення трансплантата тонкого кишечника, аутоімунітет на компоненти сперми, розсіяний склероз (усі підтипи), спинальну атаксію, спиноцеребелярні дегенерації, спондилоартропатію, спорадичну полігландулярну недостатність I типу, спорадичну полігландулярну недостатність II типу, хворобу Стіла, стрептококовий міозит, інсульт, структурні ушкодження мозочка, підгострий склерозивний паненцефаліт, симпатичну офтальмію, непритомність, сифіліс серцево-судинної системи, загальну анафілаксію, синдром системної запальної відповіді, ювенільний ревматоїдний артрит із системним початком, системний червоний вовчак, асоційоване із системним червоним вовчаком захворювання легень, системний склероз, асоційовану із системним склерозом інтерстиціальну легеневу хворобу, Т-клітинний або FAB ALL, хворобу/артеріїт Такаюсу, телеангіектазію, опосередковувані Th2-типом і Th1-типом захворювання, облітеруючий тромбангіїт, тромбоцитопенію, тиреоїдит, токсичність, синдром токсичного шоку, трансплантати, травму/кровотечу, аутоімунний гепатит 2 типу ((гепатит з антитілами проти LKM), резистентність до інсуліну типу В з акантокератодермією, реакції гіперчутливості III типу, гіперчутливість IV типу, артропатію при виразковому коліті, виразковий коліт, нестабільну стенокардію, уремію, уросепсис, кропивницю, увеїт, пороки клапанів серця, варикозне розширення вен, васкуліт, васкулітне дифузійне захворювання легень, захворювання вен, венозний тромбоз, фібриляцію шлуночків, вітиліго, гостре захворювання печінки, вірусні і грибові інфекції, летальний енцефаліт/асептичний менінгіт, летальний гемофагоцитарний синдром, гранульоматоз Вегенера, синдром Верніке-Корсакова, хворобу Вільсона, відторгнення ксенотрансплантата будь-якого органа або тканини, асоційовану з ієрсиніями і сальмонелами артропатію і т. п.

#### ПРИКЛАДИ

Експериментальні дані



Подані нижче скорочені позначення мають наступні зазначені значення. ADDP означає 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин; AD-mix-b означає суміш (DHQD)2PHAL, K3Fe(CN)6, K2CO3, і K2SO4; 9-BBN означає 9-борабіцикло(3.3.1)нонан; Вос означає трет-бутоксикарбоніл; (DHQD)2PHAL означає гідрохінідин 1,4-фталазиндіїлдіетиловий ефір; DBU означає 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен; DIBAL означає гідрид діізобутилалюмінію; DIEA означає діізопропілетиламін; DMAP означає N,N-диметиламінопіридин; DMF означає N,N-диметилформамід; dmpe означає 1,2-біс(диметилфосфіно)етан; DMSO означає диметилсульфоксид; drpb означає 1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан; drpe означає 1,2-біс(дифенілфосфіно)етан; drpf означає 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен; drpm означає 1,1-біс(дифенілфосфіно)метан; EDAC·HCl означає 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідроклорид; Fmoc означає флуоренілметоксикарбоніл; HATU означає O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуронійгексафторфосфат; HMPA означає гексаметилфосфорамід; IPA означає ізопропілий спирт; MP-BH3 означає макропористий ціаноборгідрид метилполістирол триетиламіно; TEA означає триетиламін; TFA означає трифтороцтову кислоту; THF означає тетрагідрофуран; NCS означає N-хлорсукцинімід; NMM означає N-метилморфолін; NMP означає N-метилпіролідін; PPh3 означає трифенілфосфін.

Сполуки за даним винаходом можна одержувати способами хімічного синтезу, приклади яких представлені в даному описі. Ілюстративні схеми найбільш придатних і легко зрозумілих описів способів і концептуальні аспекти даного винаходу описані в патентній заявці США того ж заявника із серійним № 12/951344. Варто розуміти, що порядок етапів у способах може змінюватися, що реагенти, розчинники й умови реакції можна замінити на конкретно зазначені, і що реакційноздатні групи можна захищати і знімати з них захист у міру необхідності.

Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що інші придатні модифікації й адаптації сполук за винаходом, описуваних у даному описі, є очевидними, і їх можна проводити з використанням придатних еквівалентів, не виходячи за рамки об'єму винаходу або варіантів здійснення, описуваних у даному описі. Нижче більш докладно описаний даний винахід, який можна точніше розуміти за допомогою посилання на подані нижче приклади, що наведені тільки з метою ілюстрації і не призначені обмежувати винахід.

Подані нижче приклади надані для того, щоб забезпечувати, як думають, найбільш придатний опис способів, що розуміється легко, і концептуальних аспектів даного винаходу. Кожні ілюстративні сполуки і проміжні сполуки називають з використанням ACD/ChemSketch Build 59026 (03 September 2012), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), або ChemDraw® Ver. 9.0.7 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

#### ПРИКЛАД 1

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

#### ПРИКЛАД 1A

метил-4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонілокси)циклогекс-1-ен-карбоксилат

До суспензії гексану, промитого NaN (17 г) у дихлорметані (700 мл), крапельно додавали 5,5-диметил-2-метоксикарбонілциклогексанону (38,5 г) при 0 °C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш охолоджували до -78 °C і додавали трифторметансульфоновий ангідрид (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na2SO4), фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 1B

метил-2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбоксилат

Приклад 1A (62,15 г), 4-хлорфенілборонову кислоту (32,24 г), CsF (64 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 г) у диметоксіетані/метанолі 2:1 (600 мл) нагрівали до 70 °C протягом 24 годин. Суміш концентрували. Додавали простий ефір (4×200 мл) і фільтрували суміш. Об'єднаний розчин простого ефіру концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 1C

(2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

До суміші LiBH4 (13 г), прикладу 1B (53,8 г) і простого ефіру (400 мл) повільно додавали метанол (25 мл) за допомогою шприца. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію гасили 1н. водною HCl з охолодженням на льоді. Суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром (3×100 мл). Екстракти сушили (Na2SO4), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 0-30 % етилацетату/гексанів.

#### ПРИКЛАД 1D

трет-бутил-4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-карбоксилат  
Мезилхлорид (7,5 мл) додавали за допомогою шприца до прикладу 1С (29,3 г) і триетиламіну (30 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) при 0 °С і перемішували суміш протягом 1 хвилини. Додавали N-т-бутоксикарбонілпіперазин (25 г) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 10-20 % етилацетату/гексанів.

#### ПРИКЛАД 1Е

1-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин

Приклад 1D (1 г) перемішували в дихлорметані (10 мл), трифтороцтовій кислоті (10 мл) і триетилсилані (1 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували, розчиняли в суміші дихлорметану (100 мл) і насиченого водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Розділяли шари й органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 1F

5-бром-1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

До суміші 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (15,4 г) у тетрагідрофурани (250 мл) додавали 1М гексаметилдисилазид літію в тетрагідрофурани (86 мл) і через 10 хвилин додавали TIPS-Cl (триізопропілхлорсилан) (18,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром і одержуваний розчин двічі промивали водою. Екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 10 % етилацетату/гексанів.

#### ПРИКЛАД 1G

1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ол

До суміші прикладу 1F (24,3 г) у тетрагідрофурани (500 мл) при -78 °С додавали 2,5М BuLi у гексанах (30,3 мл). Через 2 хвилини додавали триметилборат (11,5 мл) і залишали суміш нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш вливали у воду, екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в тетрагідрофурани (200 мл) при 0 °С і додавали 1М водного NaOH (69 мл) з наступним додаванням 30 % водної H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8,43 мл), і перемішували розчин протягом 1 години. Додавали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г) і доводили рН до 4-5 концентрованої HCl і твердого NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Розчин екстрагували двічі етилацетатом і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 5-25 % етилацетату/гексанів.

#### ПРИКЛАД 1H

метил-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-фторбензоат

Суміш прикладу 1G (8,5 г), метил-2,4-дифторбензоату (7,05 г) і K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 г) у диглімі (40 мл) при 115 °С перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл) і двічі промивали водою і насиченим сольовим розчином, і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 2-50 % етилацетату/гексанів.

#### ПРИКЛАД 1I

метил-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Суміш прикладу 1H (1,55 г), прикладу 1E (2,42 г) і HK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,42 г) у диметилсульфоксиді (20 мл) при 135 °С перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (400 мл) і промивали три рази 1М водним NaOH і насиченим сольовим розчином, і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 10-50 % етилацетату/гексанів.

#### ПРИКЛАД 1J

2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Приклад 1I (200 мг) у діоксані (10 мл) і 1М водний NaOH (6 мл) перемішували протягом 24 годин при 50 °С. Реакційну суміш охолоджували, додавали до розчину NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 1K

(S)-(1,4-діоксан-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонат

До 2-хлоретанолу (9,1 мл) у толуолі (17 мл) додавали Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> (0,30 мл) і використовували теплу водну баню для нагрівання суміші до 38 °С. Крапельно додавали S-(+)-епіхлоргідрин (3,4 мл), підтримуючи температуру <45 °С. Реакційну суміш перемішували при ~ 35 °С протягом 20 хвилин, охолоджували до 15 °С і крапельно додавали 20 % NaOH (21 мл), підтримуючи температуру <18 °С. Потім реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Додавали воду (10 мл), розділяли шари, екстрагували водний шар толуолом, об'єднані толуольні шари промивали водою і концентрували органічний шар до масла. Водний NaOH (20 % (мас.), 50 г) нагрівали до 90 °С, потім додавали зазначене вище масло і нагрівали суміш протягом 1 години, і охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали дихлорметан (12 мл) з наступним додаванням пара-толуолсульфонілхлориду (8,0 г). Двофазну реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (10 мл) і двічі екстрагували водний шар дихлорметаном (10 мл). Об'єднані дихлорметанові шари промивали водою/насиченим сольовим розчином 1/1 і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 65/35 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 1L

(R)-2-(азидометил)-1,4-діоксан

Приклад 1K (2,5 г) розчиняли в N,N-диметилформаміді (12 мл), потім додавали азид натрію (1,0 г) і нагрівали реакційну суміш при 80 °С протягом 3 годин. Потім реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і екстрагували об'єднані водні шари етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 3/1 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 1M

(R)-(1,4-діоксан-2-іл)метанамін

Приклад 1L (916 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і воді (5 мл). Потім додавали триметилфосфін (6,4 мл, 1,0M у тетрагідрофурані) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Потім додавали 2н. водний LiOH (6 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар двічі промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування продукт використовували на наступному етапі без очищення.

#### ПРИКЛАД 1N

(R)-4-((1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Приклад 1M (160 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (3 мл), потім додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (164 мг) з подальшим додаванням N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (0,25 мл) і нагрівали суміш при 45 °С протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували і додавали метанол (3 мл), і перемішували суміш протягом ночі. Відфільтрували тверді речовини і промивали осад на фільтрі великою кількістю метанолу з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

#### ПРИКЛАД 10

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2R)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
Приклад 1N (170 мг), приклад 1J (340 мг), 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодіімідгідрохлорид (150 мг) і 4-диметиламінопіридин (130 мг) перемішували в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) протягом ночі. Потім додавали N1,N1-диметилетан-1,2-діамін (0,19 мл) і перемішували суміш протягом 90 хвилин. Додавали дихлорметан (15 мл) і промивали реакційну суміш 10 % оцтової кислоти:0,75 % NaCl у воді (2×12 мл). Об'єднані водні шари екстрагували дихлорметаном і промивали об'єднані органічні шари насиченим сольовим розчином, і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з дихлорметаном/етилацетатом 3/7. Потім речовину піддавали хроматографії на силікагелі з 1,5-2,5 % CH<sub>3</sub>OH у дихлорметані. Речовину розтирали з CH<sub>3</sub>CN з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,65 (с, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,32 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,77 (м, 3H), 3,63 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,06 (ушир. м, 4H), 2,74 (ушир. с, 2H), 2,19 (ушир. м, 4H), 2,13 (ушир. м, 2H), 1,94 (ушир. м, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

#### ПРИКЛАД 2

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1S)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 2А

5 (S)-3-нітро-4-((1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)аміно)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (S)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанаміну в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 2В

10 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1S)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 2А прикладом 1Н у прикладі 10. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*6) δ м.ч. 11,68 (с, 1Н), 11,36 (ушир. с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,52-7,48 (м, 2Н), 7,34 (дт, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,03 (дт, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,92-3,82 (м, 2Н), 3,76 (до, 1Н), 3,27 (ддд, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,25-2,10 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,80 (м, 1Н), 1,71-1,53 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,33-1,23 (м, 2Н), 1,19 (д, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 3

20 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1R)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 3А

(R)-3-нітро-4-((1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)аміно)бензолсульфонамід

25 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (R)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанаміну в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 3В

30 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(1R)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 3А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*6) δ м.ч. 11,68 (с, 1Н), 11,36 (ушир. с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,52-7,48 (м, 2Н), 7,34 (дт, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,03 (дт, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,92-3,82 (м, 2Н), 3,76 (до, 1Н), 3,27 (ддд, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,25-2,10 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,80 (м, 1Н), 1,71-1,53 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,33-1,23 (м, 2Н), 1,19 (д, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 4

40 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(5s,8s)-1-оксаспіро[4,5]декан-8-ілметил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 4А

1-оксаспіро[4,5]декан-8-карбонітрил

45 До суміші 1-оксаспіро[4,5]декан-8-ону (0,96 г) і реагенту TosMIC (пара-толуолсульфонілметилізоціанід, 1,46 г) у 1,2-диметоксетані (30 мл) і етанолі (0,5 мл) порційно додавали трет-бутоксид калію (1,68 г) при 0 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин, потім нагрівали до 40 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром (600 мл), двічі промивали водою і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 1-20 % етилацетату/гексанів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

50 ПРИКЛАД 4В

1-оксаспіро[4,5]декан-8-ілметиламін

55 До прикладу 4А (0,96 г) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали LiAlH<sub>4</sub> (9,1 мл, 1М у тетрагідрофурані) при 0 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили додаванням 2 мл води і 10 мл 1М водного NaOH і перемішували суміш протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли простим ефіром (100 мл), фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 4С

4-(((5s,8s)-1-оксаспіро[4,5]декан-8-ілметил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

60 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (650 мг), приклад 4В (500 мг) і триетиламін (0,41 мл) у тетрагідрофурані (12 мл) нагрівали при 50 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували.

Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 50 % етилацетату/гексанів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 4D

4-(((5г,8г)-1-оксаспіро[4,5]декан-8-ілметил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку також виділяли з прикладу 4С у вигляді фракції наступного елюювання.

ПРИКЛАД 4Е

N-(((5s,8s)-1-оксаспіро[4,5]декан-8-ілметил)аміно)-3-нітрофенілсульфоніл)-2-((1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-іл)окси)-4-(4'-(4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-[1,1'-біфеніл]-2-

іл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 4С у прикладі 10 прикладом 1N.

1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,69 (с, 1Н), 11,35 (ушир. с, 1Н), 8,59 (м, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,79 (д, 1Н), 7,51 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (д, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 6,19 (с, 1Н), 3,68 (т, 2Н), 3,26 (м, 6Н), 3,07 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,19 (с, 2Н), 2,14 (м, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,60 (м, 2Н), 1,57 (м, 4Н), 1,36 (м, 2Н), 1,32 (м, 4Н), 0,92 (м, 6Н).

ПРИКЛАД 5

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-  
{{(5г,8г)-1-оксаспіро[4,5]дек-8-ілметил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-  
ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 4D у прикладі 10 прикладом 1N.

1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,69 (с, 1Н), 11,35 (ушир. с, 1Н), 8,60 (м, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,51 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,09 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,67 (д, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,19 (с, 1Н), 3,67 (т, 2Н), 3,27 (м, 6Н), 3,07 (м, 4Н), 2,75 (с, 2Н), 2,20 (с, 2Н), 2,14 (м, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,81 (м, 2Н), 1,75 (м, 2Н), 1,65 (м, 2Н), 1,63 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 1,32 (м, 2Н), 1,09 (м, 2Н), 0,92 (м, 6Н).

ПРИКЛАД 6

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-  
гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 6А

4-(((4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 4-(амінометил)тетрагідро-2Н-піран-4-олу в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 6В

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(4-  
гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 6Ав прикладі 10 прикладом 1N.

1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,49 (д, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,99 (ушир. с, 1Н), 3,63 (д, 4Н), 3,38 (д, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,23-2,11 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,66-1,57 (м, 2Н), 1,54-1,48 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 7

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-((4-{{(1,4-  
діоксаспіро[4,5]дек-8-ілметил)аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 7А

1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ону в прикладі 4А 1-оксаспіро[4,5]декан-8-оном.

ПРИКЛАД 7В

1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ілметанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 7А у прикладі 4В прикладом 4А.

ПРИКЛАД 7С

4-(((1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ілметил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 7В у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 7D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(1,4-діоксаспіро[4,5]дек-8-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 7С у прикладі 10 прикладом 1Н.  
1Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,60 (с, 1Н), 8,48 (д, 2Н), 7,99 (д, 1Н), 7,71 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,38-7,48 (м, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,95 (д, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,35 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 3,84 (с, 4Н), 3,25 (т, 3Н), 3,04 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,08-2,25 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,69 (т, 5Н), 1,34-1,52 (м, 4Н), 1,25 (д, 2Н), 0,85-1,00 (м, 6Н).

ПРИКЛАД 8

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-(морфолін-4-іл)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 8А

4-морфоліно-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною морфоліну в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 8В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-(морфолін-4-іл)-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 8А у прикладі 10 прикладом 1Н.  
1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,68 (с, 1Н), 11,42 (ушир. с, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 7,53-7,48 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,24 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,69 (т, 4Н), 3,16-3,02 (м, 8Н), 2,76 (ушир. с, 2Н), 2,28-2,11 (м, 6Н), 1,96 (ушир. с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 9

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 9А

(R)-(1,4-діоксан-2-іл)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною R-(-)-епіхлоргідрину в прикладі 1К S-(+)-епіхлоргідрином.

ПРИКЛАД 9В

(S)-2-(азидометил)-1,4-діоксан

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 9А у прикладі 1L прикладом 1К.

ПРИКЛАД 9С

(S)-(1,4-діоксан-2-іл)метанамін

Приклад 9В (400 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл), охолоджували до 0 °С і додавали алюмогідрід літію (2,0 мл, 2,0М у тетрагідрофурані). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 50 хвилин, потім при кімнатній температурі ще протягом 75 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім акуратно додавали воду (0,16 мл) з наступним додаванням 20 % водного NaOH (0,16 мл) і додаткової води (0,48 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, додавали MgSO<sub>4</sub> і додавали діетиленгліцерин (20 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, фільтрували через діатомову землю й ополіскували діетиленгліцерин. Концентруванням фільтрату одержували зазначену в заголовку сполуку, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 9D

(S)-4-((1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 9С у прикладі 1N прикладом 1М.

ПРИКЛАД 9Е

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 9D у прикладі 10 прикладом 1Н.  
1Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,65 (с, 1Н), 8,55 (т, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,32 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,02 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,77 (м, 3Н), 3,63 (м, 2Н), 3,47 (м, 2Н), 3,31 (м, 2Н), 3,06 (ушир. м, 4Н), 2,74 (ушир. с, 2Н), 2,19 (ушир. м, 4Н), 2,13 (ушир. м, 2Н), 1,94 (ушир. м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 0,90 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 10

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({4-[(4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 10А

4-(((4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (4-(амінометил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанолу в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 10B

4-(((4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)-3-

5 нітробензолсульфонамід

Приклад 10A (648 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (9 мл) і додавали трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (546 мг). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і видаляли розчинник у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 50-70 % етилацетату в гептанах.

10 ПРИКЛАД 10C

2-((1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)окси)-N-(((4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

15 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 10B у прикладі 10 прикладом 1N.

ПРИКЛАД 10D

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

20 Приклад 10C (488 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (3 мл). Додавали тетрабутиламоній фторид (1M у тетрагідрофурані, 1,45 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Розділяли фази і промивали органічну фазу насиченим сольовим розчином, а потім сушили на безводному сульфаті натрію. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату, підвищуючи до 5-10 % метанолу в дихлорметані. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*6)  $\delta$  м.ч. 11,69 (с, 1H), 9,08 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,56-7,52 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,26 (т, 1H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,56 (д, 2H), 3,10 (ушир. с, 4H), 3,05 (м, 2H), 2,77 (ушир. с, 2H), 2,27-2,15 (м, 6H), 1,99 (ушир. с, 2H), 1,51 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

30 ПРИКЛАД 11

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

35 ПРИКЛАД 11A

4-(((3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (3-(амінометил)оксетан-3-іл)метанолу в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 11B

40 4-(((3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)оксетан-3-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 11A у прикладі 10B прикладом 10A.

ПРИКЛАД 11C

45 2-((1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)окси)-N-(((4-(((3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)оксетан-3-іл)метил)аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл)-4-(4-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 11B у прикладі 10 прикладом 1N.

ПРИКЛАД 11D

50 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 11C у прикладі 10D прикладом 10C. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*6)  $\delta$  м.ч. 11,65 (с, 1H), 11,40 (ушир. с, 1H), 8,90 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,53-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,34 (т, 1H), 4,37 (с, 4H), 3,77 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,74 (ушир. с, 2H), 2,25-2,11 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 12

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{3-гідрокси-3-метилбутил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід  
ПРИКЛАД 12А

4-((3-гідрокси-3-метилбутил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 4-аміно-2-метилбутан-2-олу в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 12В

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{3-гідрокси-3-метилбутил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 12А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*6)  $\delta$  м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,37 (ушир. с, 1Н), 8,95 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,52-7,48 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,06-6,98 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,67 (с, 1Н), 3,45 (до, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,25-2,11 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,74 (т, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,18 (с, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 13

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-({4-{{3-гідрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-іл}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 13А

4-((3-гідроксиадамantan-1-іл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 3-аміноадамantan-1-олу в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 13В

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{3-гідрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-іл}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 13А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*6)  $\delta$  м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,45 (ушир. с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 7,57-7,47 (м, 3Н), 7,41-7,32 (м, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 4,68 (с, 1Н), 3,06 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,28-2,10 (м, 8Н), 1,97-1,88 (м, 8Н), 1,72-1,55 (м, 4Н), 1,48 (д, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 14

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-{{(1<sup>R</sup>,5<sup>S</sup>,6<sup>s</sup>)-3-оксабіцикло[3.1.0]гекс-6-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 14А

трет-бутил-(1<sup>R</sup>,5<sup>S</sup>,6<sup>r</sup>)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат

До 2,5-дигідрофурану (100 г) і димеру ацетату родію (II) (0,95 г) у дихлорметані (250 мл) додавали трет-бутилдіазаацетат (135 г, 15 % у толуолі) протягом 4 годин і перемішували реакційну суміш протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 1-15 % етилацетату/гексанів з роздільним одержанням продукту і його діастереомера відносно 2:1.

ПРИКЛАД 14В

(1<sup>R</sup>,5<sup>S</sup>,6<sup>r</sup>)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонова кислота

Приклад 14А (4 г) перемішували в дихлорметані (20 мл) і TFA (20 мл) протягом 2 годин і концентрували. Неочищену речовину розчиняли в дихлорметані (200 мл) і насиченому Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> розчині (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і відокремлювали органічний шар, і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування суміш концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 14С

(1<sup>R</sup>,5<sup>S</sup>,6<sup>r</sup>)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамід

До прикладу 14В (4 г) у дихлорметані (40 мл) додавали оксалілхлорид (2,05 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин і концентрували. Неочищену речовину розчиняли в дихлорметані (30 мл), додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>OH (3 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 30 хвилин. Додавали дихлорметан (30 мл) і насичений розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл), і органічний шар відокремлювали і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 14D

3-нітро-4-{{(1<sup>R</sup>,5<sup>S</sup>,6<sup>s</sup>)-3-оксабіцикло[3.1.0]гекс-6-ілметил}аміно}бензолсульфонамід



До прикладу 14C (160 мг) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали комплекс боран-тетрагідрофуран (2,5 мл, 1М у тетрагідрофурані) і перемішували реакційну суміш протягом 24 годин при 50 °С. Реакційну суміш гасили повільним додаванням 1М водної HCl, розбавляли дихлорметаном (20 мл) і додавали незначно концентрований розчин NaOH для підлугування розчину. До цієї суміші додавали 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (277 мг) і триетиламін (2 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 10-100 % етилацетату/гексанів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 14E

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-{{(1R,5S,6s)-3-оксабіцикло[3.1.0]гекс-6-ілметил}аміно}феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 14D у прикладі 10 прикладом 1N.

1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,68 (с, 1H), 11,40 (ушир. с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,74 (д, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,31 (м, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,20 (с, 4H), 2,14 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,05 (м, 1H), 0,92 (м, 6H).

ПРИКЛАД 15

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(3-гідроксіоксетан-3-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 15A

4-(((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 3-(амінометил)оксетан-3-олу в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 15B

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(3-гідроксіоксетан-3-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 15A у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,66 (с, 1H), 11,38 (ушир. с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,34 (дт, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (дт, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,47 (дд, 4H), 3,72 (д, 2H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,75 (ушир. с, 2H), 2,25-2,10 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 16

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 16A

4-(морфоліноаміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною морфолін-4-аміну в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 16B

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-(морфолін-4-іламіно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 16A у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 11,43 (ушир. с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,90-3,52 (м, 4H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,85 (ушир. с, 4H), 2,75 (ушир. с, 2H), 2,26-2,11 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 17

метил-4-{{(4-{{4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензоїл]сульфамойл}-2-нітрофеніл)аміно}метил}тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат

ПРИКЛАД 17A

метил-4-(((2-нітро-4-сульфамойлфеніл)аміно)метил)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною метил-4-(амінометил)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 17B

метил-4-{{4-{{4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензоіл}сульфамойл}-2-нітрофеніл)аміно}метил}тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 17А у прикладі 10 прикладом 1Н.

5 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,41 (ушир. с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,54 (т, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,53-7,46 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,79 (дт, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 3,59 (д, 2Н), 3,33 (м, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,25-2,11 (м, 6Н), 2,02 (д, 2Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,62 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

10 ПРИКЛАД 18

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)гідразиніл]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 18А

15 4-гідразиніл-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною моногідрату гідразину в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 18В

3-нітро-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)гідразиніл)бензолсульфонамід

20 Приклад 18А (250 мг) розчиняли в дихлорметані (10 мл) і 1-метилпіролідіноні (5 мл), потім додавали дигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (119 мг) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (479 мг) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали водою два рази, промивали насиченим сольовим розчином і сушили на безводному сульфаті натрію. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину перекристалізовували з етилацетату. Тверду речовину промивали простим діетиловим ефіром і сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 18С

30 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)гідразиніл]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 18В у прикладі 10 прикладом 1Н.

35 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,65 (с, 1Н), 10,81 (с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,51-7,47 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,37 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 3,79 (м, 4Н), 3,27 (ддд, 2Н), 3,08 (ушир. с, 4Н), 2,77 (ушир. с, 2Н), 2,55 (дт, 4Н), 2,25-2,11 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 19

40 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[3-нітро-4-{{(4R)-оксепан-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 19А

оксепан-4-он

45 До перемішуваного розчину дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону (8,5 г) і діетилового ефірату трифторид бору (15 мл) у дихлорметані (400 мл) при -25 °С повільно додавали (триметилсиліл)діазометан (60 мл, 120 ммоль, 2,0 М у гексанах) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували при -25 °С протягом 2,5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) і екстрагували дихлорметаном (300 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl: насиченим водним NH<sub>4</sub>OH 10:1, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержуваний неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 19В

оксепан-4-карбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 19А у прикладі 4А 1-оксаспіро[4,5]декан-8-оном.

55 ПРИКЛАД 19С

оксепан-4-ілметанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 19В у прикладі 4В прикладом 4А.

ПРИКЛАД 19D

(R)-3-нітро-4-(оксепан-4-ілметиламіно)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 19C у прикладі 1N прикладом 1M. Енантіомери розділяли з використанням модифікованої системи Berger Instruments PrepSFC™. Працюючи в ручному режимі версію системи Berger поєднували з автоматичною піпеткою Gilson 232 для упорскування зразка і піпетковим дозатором Cervo MiniPrep™, виконаний з можливістю збору фракцій при атмосферному тиску (Olson J., Pan J., Hochlowski J., Searle P., Blanchard D., JALA, 2002, 7, 69-74). Спеціально сконструйовані лотки для збору забезпечували можливість збору в 18×150 мм пробірки, і система промивання метанолом забезпечувала промивання лотків між фракціями для максимального збільшення виходу й усунення перехресного забруднення фракцій. Систему контролювали з використанням програмного забезпечення SFC ProNTo™ (версія 1.5.305.15) і розробленого AbbVie додатка Visual Basic для автоматичної піпетки і для контролю пристрою для збору фракцій. Тиск на виході складав 100 бар, температура печі при 35 °C, і швидкість потоку рухомої фази при 40 мл/хвилину. Використовувана колонка являла собою Chiralpak IA, 21×250 мм, 5 мікронів. Рухома фаза являла собою 35 % CH<sub>3</sub>OH (що містить 0,3 % діетиламіну)/65 % надкритичний CO<sub>2</sub>. Зразки впорскували у вигляді розчинів у 1,9 мл CH<sub>3</sub>OH:DMSO 1:1. Систему препаративної SFC контролювали з використанням програмного забезпечення SFC ProNTo™ (версія 1.5.305,15) і спеціально розробленого програмного забезпечення для автоматичної піпетки і контролю пристрою для збору фракцій. Фракції збирали залежно від порогу розрізнення УФ-сигналу і використовували мас-спектрометрію Thermo MSQ у режимі реального часу для підтвердження молекулярної маси з використанням іонізації ESI у режимі визначення позитивних іонів. Мас-спектри одержували з використанням програмного забезпечення Navigator 4.0 і розробленого AbbVie інтерфейсу Visual Basic для передачі команд контролюючому SFC програмному забезпеченню.

#### ПРИКЛАД 19E

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(4R)-оксепан-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 19D у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 8,49-8,67 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,45-7,58 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 6,97-7,14 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,44-3,76 (м, 4H), 3,00-3,13 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,07-2,27 (м, 6H), 1,83-2,00 (м, 3H), 1,68-1,85 (м, 3H), 1,54-1,65 (м, 1H), 1,27-1,47 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

#### ПРИКЛАД 20

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(4S)-оксепан-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

#### ПРИКЛАД 20A

(S)-3-нітро-4-((оксепан-4-ілметил)аміно)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували так само, як описано в прикладі 19D.

#### ПРИКЛАД 20B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{[(4S)-оксепан-4-ілметил]аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 20A у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 8,49-8,67 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,45-7,58 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 6,97-7,14 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,44-3,76 (м, 4H), 3,00-3,13 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,07-2,27 (м, 6H), 1,83-2,00 (м, 3H), 1,68-1,85 (м, 3H), 1,54-1,65 (м, 1H), 1,27-1,47 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

#### ПРИКЛАД 21

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

#### ПРИКЛАД 21A

4-(((4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

До трифторметилоцтової кислоти (30 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (3513 мг). Додавали 4-аміно-3-нітробензолсульфонамід (800 мг) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Крапельно додавали 4-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (991 мг), розчинений у дихлорметані (10 мл). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш переливали в крижаний насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили на безводному сульфаті натрію. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину очищали перекристалізацією з етилацетату.

## ПРИКЛАД 21В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 21А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,38 (ушир. с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,48 (т, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,54-7,46 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,22 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,72-3,63 (м, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,25-2,10 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,53 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,31 (д, 2Н), 1,06 (с, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

## ПРИКЛАД 22

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

## ПРИКЛАД 22А

3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метил)аміно)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метанамінгідрохлориду в прикладі 1Н прикладом 1М.

## ПРИКЛАД 22В

- 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 22А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,68 (с, 1Н), 11,37 (ушир. с, 1Н), 8,59 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,55-7,47 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,08 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,28 (т, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,58 (м, 4Н), 2,25-2,11 (м, 6Н), 2,02 (дд, 2Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,70 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,36-1,28 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## ПРИКЛАД 23

- 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([оксетан-3-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

## ПРИКЛАД 23А

3-нітро-4-([оксетан-3-ілметил]аміно)бензолсульфонамід

- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною оксетан-3-ілметанаміну в прикладі 1Н прикладом 1М.

## ПРИКЛАД 23В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([оксетан-3-ілметил]аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 23А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,39 (ушир. с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,54-7,46 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,09 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,66 (дд, 2Н), 4,36 (т, 2Н), 4,01 (ушир. с, 1Н), 3,71 (т, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,26-2,10 (м, 6Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## ПРИКЛАД 24

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2R,5R]-5-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

## ПРИКЛАД 24А

- (R)-((2-(алілокси)пропокси)метил)бензол  
(R)-1-(бензилокси)пропан-2-ол (5 г) і алілбромід (3,5 мл) розчиняли в тетрагідрофурані (45 мл). Суміш охолоджували до 5 °С і додавали 95 % NaH (1,1 г) у чотирьох частинах протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували під сушильною трубкою протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували простим ефіром.  
Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і об'єднані водні шари екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтруванням і концентруванням фільтрату одержували зазначену в заголовку сполуку, що використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

## ПРИКЛАД 24В

- 2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ілокси)метил)оксиран

Приклад 24A (6,2 г) розчиняли в дихлорметані (200 мл), охолоджували до 0 °С, додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (13,5 г). Реакційну суміш перемішували на холоді протягом 1 години, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали водний Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 %, 100 мл), суміш перемішували протягом 5 хвилин і розділяли шари. Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×150 мл) і насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрування і концентрування неочищену речовину розчиняли в діетиленгліцері, потім промивали 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 3 рази насиченим NaHCO<sub>3</sub> і насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрування і концентрування одержували неочищене масло. Неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 85/15 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

## ПРИКЛАД 24C

(S)-2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ілокси)метил)оксиран

Комплекс R,R-(сален)Co(II) (56 мг) додавали до очищеного прикладу 24B (4,0 г), потім додавали тетрагідрофуран (180 мкл) з наступним додаванням оцтової кислоти (20,7 мкл). Суміш охолоджували до 0 °С, додавали воду (180 мкл) і залишали реакційну суміш доходити до кімнатної температури протягом ночі у відкритій 25 мл колбі. Потім реакційну суміш безпосередньо піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 85/15 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

## ПРИКЛАД 24D

(R)-2-((S)-оксиран-2-ілметокси)пропан-1-ол

Приклад 24C (2,3 г) розчиняли в етилацетаті (65 мл), додавали Pd(OH)<sub>2</sub> на вуглиці (20 % Pd сухої маси/всього 50 % води, 100 мг) і перемішували реакційну суміш під балоном з воднем протягом 2 годин. Після фільтрування через діатомову землю і концентрування реакцію, що не минула повністю, проводили повторно цього разу з використанням тетрагідрофурану замість етилацетату. Неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 35/65 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

## ПРИКЛАД 24E

((2R,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанол

Приклад 24D (800 мг) розчиняли в дихлорметані (45 мл), додавали (1S)-(+)-камфарсульфонову кислоту (415 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений NaHCO<sub>3</sub>, розділяли шари й екстрагували водний шар дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 35/65 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

## ПРИКЛАД 24F

((2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метилметансульфонат

Приклад 24E (400 мг) і триетиламін (0,58 мл) розчиняли в дихлорметані (12 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і крапельно додавали метансульфонілхлорид (0,28 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали насичений NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували водний шар дихлорметаном (3×7 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрування і концентрування фільтрату одержували зазначену в заголовку сполуку, що використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

## ПРИКЛАД 24G

(2R,5R)-2-(азидометил)-5-метил-1,4-діоксан

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 24F у прикладі 1L прикладом 1K.

## ПРИКЛАД 24H

((2R,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 24G у прикладі 9C прикладом 9B.

## ПРИКЛАД 24I

4-(((2R,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 24H у прикладі 1N прикладом 1M.

## ПРИКЛАД 24J

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([2-(2R,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 24I у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,65 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,86, 3,78, 3,70, 3,67 (усі г, 5H), 3,54, 3,49 (обое г, 3H), 3,08 (ушир. м, 4H), 2,76

(ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,13 (ушир. м, 2H), 1,94 (ушир. м, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,09 (д, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 25

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(6-гідрокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 25A

1,4-діоксепан-6-он

До охолодженого (0 °C) розчину етан-1,2-діолу (12,9 г) і етил-2-діазаоцетату (47,5 г) у дихлорметані (400 мл) крапельно додавали BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O (0,3 мл). При додаванні спостерігали виділення газу. Температурі давали доходити до кімнатної температури і перемішували суміш протягом 24 годин. Потім суміш концентрували у вакуумі і безпосередньо використовували залишок у наступній реакції без додаткового очищення. До розчину діетил-2,2'-(етан-1,2-діілбіс(окси))діацетату (52,75 г) у DMF додавали трет-бутоксилітій (36 г). Суміш перемішували при 90 °C протягом ночі. Суміш переливали в 10 % водну HCl (200 мл) і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали три рази водою і насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтруванням і концентруванням одержували неочищений продукт, що використовували в наступній реакції без додаткового очищення. Суміш етил-6-оксо-1,4-діоксепан-5-карбоксилату (16,2 г) у 10 % водній HCl (100 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували й екстрагували три рази простим етиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування концентруванням одержували зазначену в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 25B

6-(нітрометил)-1,4-діоксепан-6-ол

До розчину етоксиду натрію (14 г, 21 % мас.) у етанолі (20 мл) додавали розчин прикладу 25A (3,2 г) і нітрометан (3,75 г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш переливали у водному NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). Водний шар екстрагували три рази етилацетатом. Органічні шари комбінували і сушили з використанням MgSO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину очищали з використанням системи Analogix з 600 г колонкою, елюючи 0-40 % етилацетату в гексанах з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 25C

6-(амінометил)-1,4-діоксепан-6-ол

До розчину прикладу 25B (1,2 г) у етанолі (60 мл) додавали Pd/C (10 %, 120 мг). Суміш перемішували під балоном водню протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 25D

4-(((6-гідрокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 25C у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 25E

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(6-гідрокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 25D у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,45-7,57 (м, 3H), 7,33 (т, 2H), 7,11 (д, 1H), 6,97-7,07 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 5,46-5,58 (м, 1H), 3,58-3,83 (м, 9H), 3,34-3,46 (м, 3H), 2,99-3,16 (м, 5H), 2,67-2,83 (м, 2H), 2,08-2,31 (м, 7H), 1,86-1,98 (м, 2H), 1,32-1,44 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 26

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 26A

4-(((4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 1-(амінометил)-4,4-дифторциклогексанолу в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 26B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 26А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,73 (с, 1Н), 11,40 (ушир. с, 1Н), 8,73 (т, 1Н), 8,63 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,87 (дд, 1Н), 7,62-7,53 (м, 3Н), 7,40 (д, 2Н), 7,25 (д, 1Н), 7,10 (д, 2Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,45 (дд, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,12 (с, 1Н), 3,49-3,42 (м, 2Н), 3,13 (ушир. с, 4Н), 2,81 (ушир. с, 2Н), 2,30-2,18 (м, 6Н), 2,15-1,90 (м, 6Н), 1,81 (д, 2Н), 1,66 (ддд, 2Н), 1,44 (т, 2Н), 0,98 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 27

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 27А

4-(((4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 27В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 27А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,69 (с, 1Н), 11,36 (ушир. с, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 8,42 (т, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,87 (дд, 1Н), 7,56-7,48 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,12 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (д, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,68-3,62 (м, 2Н), 3,56 (ддд, 2Н), 3,47 (д, 2Н), 3,17 (с, 3Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,76 (ушир. с, 2Н), 2,20 (ушир. с, 4Н), 2,14 (т, 2Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,75 (д, 2Н), 1,60 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 28

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3,3-дифторциклобутил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 28А

4-(((3,3-дифторциклобутил)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (3,3-дифторциклобутил)метанамінгідрохлориду в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 28В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3,3-дифторциклобутил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 28А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,41 (ушир. с, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,54-7,46 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,11 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (д, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,53 (т, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н), 2,74 (ушир. с, 2Н), 2,70-2,59 (м, 2Н), 2,46-2,35 (м, 2Н), 2,25-2,10 (м, 7Н), 1,95 (ушир. с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИКЛАД 29

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-[(трифторметил)сульфоніл]піперидин-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 29А

3-нітро-4-(((1-((трифторметил)сульфоніл)піперидин-4-іл)метил)аміно)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (1-((трифторметил)сульфоніл)піперидин-4-іл)метанаміну в прикладі 1Н прикладом 1М.

ПРИКЛАД 29В

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(1-[(трифторметил)сульфоніл]піперидин-4-іл)метил]аміно}феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 29А у прикладі 10 прикладом 1Н. 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1Н), 11,39 (ушир. с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,54-7,48 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (д, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,82 (д, 2Н), 3,36 (т, 2Н), 3,17 (т, 2Н), 3,07 (ушир. с, 4Н),

2,75 (ушир. с, 2H), 2,25-2,11 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,86 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 30

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 30A

4-(((1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метанаміну в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 30B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 30A у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 11,40 (ушир. с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,56 (д, 2H), 3,34 (т, 2H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,83 (с, 3H), 2,75 (ушир. с, 2H), 2,67 (ддд, 2H), 2,25-2,10 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,81 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 31

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 31A

(2R,6S)-2,6-диметилтетрагідро-4H-піран-4-он

2,6-диметил-4H-піран-4-он (14 г) і тетрагідрофуран (140 мл) додавали до 10 % сухого Pd/C (2,8 г) у 250 мл посудину з нержавіючої сталі під тиском і перемішували суміш протягом 2 годин при 50 фунтів/дюйм<sup>2</sup>. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 5-50 % етилацетату/гексанів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 31B

рац-(2R,6S)-2,6-диметилтетрагідро-2H-піран-4-карбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 31A у прикладі 4A 1-оксаспіро[4,5]декан-8-оном

ПРИКЛАД 31C

4-({[(2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітробензолсульфонамід

До прикладу 31B (2 г) у тетрагідрофурані (40 мл) додавали LiAlH<sub>4</sub> (14,4 мл, 1M у тетрагідрофурані) і перемішували суміш протягом 1 години. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину виннокислого калію-натрію (5 мл) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Розчин переливали від солей і концентрували. Неочищену речовину розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і додавали триетиламін (2,0 мл) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (3,16 г). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл), двічі промивали розчином NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 10-50 % етилацетату/гексанів з роздільним одержанням зазначеної в заголовку сполуки і її діастереомера.

ПРИКЛАД 31D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 31C у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,69 (с, 1H), 11,40 (ушир. с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,39 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,19 (с, 4H), 2,14 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,09 (с, 6H), 0,92 (м, 6H), 0,84 (м, 4H).

ПРИКЛАД 32

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-({[1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл]метил}аміно)феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід



- Приклад 22В (450 мг) розчиняли в дихлорметані (8 мл) і додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (76 %, 88 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом трьох діб. Неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10-20 % метанолу в дихлорметані. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 11,41 (ушир. с, 1H), 8,68-8,56 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,25 (м, 2H), 3,06 (ушир. с, 4H), 2,86 (д, 2H), 2,73 (ушир. с, 2H), 2,66-2,53 (м, 2H), 2,25-2,00 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,87 (м, 3H), 1,69 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).
- ПРИКЛАД 33
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(4S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід
- ПРИКЛАД 33А
- (S)-4-(((2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід
- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною рацемічного (2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамінгідрохлориду в прикладі 1N прикладом 1M і проведенням очищення хіральних сполук, як описано в приклад 19D.
- ПРИКЛАД 33В
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(4S)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід
- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 33А у прикладі 10 прикладом 1N. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 11,41 (ушир. с, 1H), 8,60-8,52 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,53-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,59 (ддд, 1H), 3,52 (ддд, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,74 (ушир. с, 2H), 2,28-2,00 (м, 8H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,58 (дд, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,12 (с, 6H), 0,92 (с, 6H).
- ПРИКЛАД 34
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(4R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід
- ПРИКЛАД 34А
- (R)-4-(((2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід
- Зазначену в заголовку сполуку одержували так само, як описано в приклад 33А.
- ПРИКЛАД 34В
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(4R)-2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід
- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 34А у прикладі 10 прикладом 1N. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,67 (с, 1H), 11,40 (ушир. с, 1H), 8,60-8,52 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,53-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,59 (ддд, 1H), 3,52 (ддд, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,74 (ушир. с, 2H), 2,28-2,00 (м, 8H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,58 (дд, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,12 (с, 6H), 0,92 (с, 6H).
- ПРИКЛАД 35
- 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2S,6R)-6-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід
- ПРИКЛАД 35А
- (R)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)пропан-2-ол
- (R)-пропан-1,2-діол (5 г) і імідазол (4,5 г) розчиняли в дихлорметані (200 мл). Суміш охолоджували до 0 °C і крапельно додавали розчин трет-бутилхлордифенілсилану (18,1 г) у дихлорметані (50 мл). Реакційну суміш підтримували при 0 °C під сушильною трубкою протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю і концентрували. Неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 9/1 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.
- ПРИКЛАД 35В
- (R)-(2-(бензилокси)пропокси)(трет-бутил)дифенілсилан
- Приклад 35А (16,8 г), бензилбромід (9,5 мл), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (15,0 мл) і йодид натрію (0,82 г) нагрівали при 150 °C під N<sub>2</sub> протягом 3 діб. Реакційну суміш охолоджували до

кімнатної температури і розподіляли між етилацетатом і 1М KHSO<sub>4</sub>. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 98,5/1,5 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

5 ПРИКЛАД 35C

(R)-2-(бензилокси)пропан-1-ол

Приклад 35B (5,6 г) розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл), додавали фторид тетрабутиламонію (15 мл, 1,0М у тетрагідрофурані/H<sub>2</sub>O 95/5) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 3/1 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

10 ПРИКЛАД 35D

(R)-((1-(алілокси)пропан-2-ілокси)метил)бензол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35C у прикладі 24A (R)-1-(бензилокси)пропан-2-олом.

15 ПРИКЛАД 35E

2-(((R)-2-(бензилокси)пропокси)метил)оксиран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35D у прикладі 24B прикладом 24A.

20 ПРИКЛАД 35F

(R)-2-(((R)-2-(бензилокси)пропокси)метил)оксиран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35E прикладом 24B і комплексу S,S-(сален)Co(II) (№ CAS 188264-84-8) комплексом R,R-(сален)Co(II) у прикладі 24C.

ПРИКЛАД 35G

(R)-1-((R)-оксиран-2-ілметокси)пропан-2-ол

25 Приклад 35F (780 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і додавали Pd(OH)<sub>2</sub> на вуглеці (20 % Pd сухий мас./всього 50 % води, 80 мг). Реакційну суміш перемішували під балоном водню протягом 3 годин. Фільтруванням через діатомову землю і концентруванням одержували зазначену в заголовку сполуку, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

30 ПРИКЛАД 35H

((2S,6R)-6-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35G у прикладі 24E прикладом 24D.

ПРИКЛАД 35I

35 ((2R,6R)-6-метил-1,4-діоксан-2-іл)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35H у прикладі 24F прикладом 24E.

ПРИКЛАД 35J

(2S,6R)-2-(азидометил)-6-метил-1,4-діоксан

40 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35I у прикладі 1L прикладом 1K.

ПРИКЛАД 35K

((2S,6R)-6-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35J у прикладі 9C прикладом 9B.

ПРИКЛАД 35L

45 4-(((2S,6R)-6-метил-1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35J у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 35M

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-({{(2S,6R)-6-метил-1,4-діоксан-2-іл}метил}аміно)-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

50 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 35L у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,66 (с, 1H), 11,35 (дуже ушир. с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,21 (т, 1H), 3,06 (ушир. м, 5H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,14 (ушир. м, 2H), 1,95 (ушир. м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,01 (д, 3H), 0,92 (с, 6 H).

ПРИКЛАД 36

60 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(3S)-тетрагідрофуран-3-ілметил}аміно}феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 36A

(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)метанол

(R)-тетрагідрофуран-3-карбонову кислоту (0,50 г) у тетрагідрофурані (7,5 мл) охолоджували до 0 °C і крапельно додавали комплекс боран-тетрагідрофурану (14 мл 1,0М у тетрагідрофурані), підтримуючи температуру <6 °C. Реакційну суміш залишали при перемішуванні при кімнатній температурі під азотом протягом 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обережно додавали 5н. NaOH (2,3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом декількох хвилин і додавали воду і діетиленгліцерин. Органічний шар, що відокремився, промивали насиченим сольовим розчином і об'єднані водні шари екстрагували діетиленгліцерин. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 3/7 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 36B

(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 36A у прикладі 24F прикладом 24E.

ПРИКЛАД 36C

(S)-3-(азидометил)тетрагідрофуран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 36B у прикладі 1L прикладом 1K.

ПРИКЛАД 36D

(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)метанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 36C у прикладі 9C прикладом 9B.

ПРИКЛАД 36E

(S)-3-нітро-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метиламіно)бензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 36D у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 36F

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-((3S)-тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно)феніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 36E у прикладі 10 прикладом 1N.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,68 (с, 1H), 11,33 (дуже ушир. с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,71 (дд, 1H), 3,63 (дд, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,08 (ушир. м, 4H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,00 (м, 1H), 2,14 (ушир. м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,95 (ушир. м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 37

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-[(4-((2S)-6,6-диметил-1,4-діоксан-2-іл)метил)аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 37A

метил-2-(алілокси)ацетат

До суспензії NaH (7,7 г, 95 %) у DMF (280 мл) при 0 °C крапельно додавали метилгліколят (25 г) протягом 10-15 хвилин. Потім крапельно додавали метилгліколят (25 г) протягом 10-15 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години і охолоджували до 0 °C. Крапельно додавали алілбромід (36,7 г) протягом 10-15 хвилин і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш переливали в насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (700 мл) і екстрагували етилацетатом (3×350 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищений продукт розбавляли з використанням колонки Вігро і вакууму=3,4 мм рт. ст. з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші з DMF. Її розчиняли в простому ефірі (10 мл), промивали водою (2×10 мл) і насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO<sub>4</sub>. Фільтруванням і концентруванням одержували зазначену в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 37B

1-(алілокси)-2-метилпропан-2-ол

Приклад 37A (12 г) розчиняли в тетрагідрофурані (200 мл) і охолоджували до 0 °C. Крапельно додавали CH<sub>3</sub>MgCl (100 мл, 3,0 М у тетрагідрофурані). Реакційну суміш перемішували на холоді під N<sub>2</sub> протягом 3,5 годин. Повільно додавали насичений NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) з наступним додаванням води і діетиленгліцерину. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтруванням і концентруванням фільтрату одержували зазначену в заголовку сполуку, що використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 37C

((1-(алілокси)-2-метилпропан-2-ілокси)метил)бензол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37B у прикладі 35B прикладом 35A.

5 ПРИКЛАД 37D

2-((2-(бензилокси)-2-метилпропокси)метил)оксиран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37C у прикладі 24B прикладом 24A.

ПРИКЛАД 37E

10 (R)-2-((2-(бензилокси)-2-метилпропокси)метил)оксиран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37D прикладом 24B і комплексу S,S-(сален)Co(II) (№ CAS 188264-84-8) комплексом R,R-(сален)Co(II) у прикладі 24C.

ПРИКЛАД 37F

(R)-2-метил-1-(оксиран-2-ілметокси)пропан-2-ол

15 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37E у прикладі 35G прикладом 35F.

ПРИКЛАД 37G

(S)-(6,6-диметил-1,4-діоксан-2-іл)метанол

20 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37F у прикладі 24E прикладом 24D.

ПРИКЛАД 37H

(R)-(6,6-диметил-1,4-діоксан-2-іл)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37G у прикладі 24F прикладом 24E.

25 ПРИКЛАД 37I

(S)-6-(азидометил)-2,2-диметил-1,4-діоксан

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37H у прикладі 1L прикладом 1K.

ПРИКЛАД 37J

(S)-(6,6-диметил-1,4-діоксан-2-іл)метанамін

30 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37I у прикладі 9C прикладом 9B.

ПРИКЛАД 37K

(S)-4-((6,6-диметил-1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37J у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 37L

35 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(2S)-6,6-диметил-1,4-діоксан-2-іл]метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 37K у прикладі 10 прикладом 1N.

40 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,66 (с, 1H), 11,33 (дуже ушир. с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,81 (дд, 1H), 3,49 (д, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 3,08 (ушир. м, 4H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,14 (ушир. м, 2H), 1,95 (ушир. м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 38

45 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 38A

4-(((3-метилоксетан-3-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

50 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (3-метилоксетан-3-іл)метанаміну в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 38B

55 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 38A у прикладі 10 прикладом 1N.

60 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,66 (с, 1H), 11,41 (ушир. с, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,45 (д, 2H), 4,31 (д, 2H), 3,57 (ддд, 2H), 3,07 (ушир. с, 4H), 2,75 (ушир. с, 2H), 2,25-2,11 (м, 6H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,32 (с, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 39

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([6-фтор-1,4-діоксепан-6-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

5 ПРИКЛАД 39A

6-((дибензиламіно)метил)-1,4-діоксепан-6-ол

До розчину прикладу 25C (1,8 г) у дихлорметані (30 мл) додавали бензальдегід (3,82 г) і оцтову кислоту (0,5 мл) з наступним додаванням ціаноборогідриду натрію на смолі (2,4 ммоль/г, 4,5 г). Суміш перемішували протягом ночі. Потім суміш фільтрували і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок навантажували на колонку із силікагелем і елюювали 30 % етилацетатом у гексані з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 39B

N,N-дибензил-1-(6-фтор-1,4-діоксепан-6-іл)метанамін

До розчину прикладу 39A (256 мг) у дихлорметані (33 мл) додавали трифторид біс(2-метоксіетил)аміносірки (2 мл, 1M розчин у тетрагідрофурані). Суміш перемішували протягом ночі. Потім суміш переливали в крижану воду й екстрагували три рази дихлорметаном (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водним NaHCO<sub>3</sub>, водою і насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування неочищену речовину очищали колонковою хроматографією з використанням 20 % етилацетату в гептані з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 39C

(6-фтор-1,4-діоксепан-6-іл)метанамін

До розчину прикладу 39B (200 мг) у метанолі (20 мл) додавали Ni Ренея (30 мг). Суміш перемішували під воднем 30 фунтів/дюйм<sup>2</sup> протягом ночі. Фільтруванням і концентруванням одержували зазначену в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 39D

4-(((6-фтор-1,4-діоксепан-6-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 39C у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 39E

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([6-фтор-1,4-діоксепан-6-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 39D у прикладі 10 прикладом 1N.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 11,70 (с, 1H), 11,60-11,67 (м, 1H), 9,48-9,71 (м, 1H), 8,52-8,70 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,46-7,62 (м, 3H), 7,39 (д, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,49-4,03 (м, 9 H), 2,99-3,19 (м, 2H), 2,62-2,84 (м, 2H), 2,15-2,31 (м, 4H), 1,97-2,05 (м, 4H), 1,37-1,53 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИКЛАД 40

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([6-метокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 40A

N,N-дибензил-1-(6-метокси-1,4-діоксепан-6-іл)метанамін

До розчину прикладу 39A (300 мг) у тетрагідрофурані (3 мл) і НМРА (гексаметилфосфораміді, 3 мл) додавали NaNH<sub>2</sub> (200 мг, 60 % у мінеральному маслі). Перед додаванням CH<sub>3</sub>I (0,6 г) суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Суміш переливали у водний NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували три рази етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали три рази водою і насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрування випарюванням розчинника одержували неочищений продукт, що навантажували на колонку із силікагелем і елюювали 20 % етилацетатом у гексані з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 40B

(6-метокси-1,4-діоксепан-6-іл)метанамін

До розчину прикладу 40A (200 мг) у метанолі (20 мл) додавали Ni Ренея (50 мг). Суміш перемішували під воднем 30 фунтів/дюйм<sup>2</sup> протягом ночі. Після фільтрування випарюванням розчинника у вакуумі одержували зазначену в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 40C

4-(((6-метокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 40B у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 40D

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(6-метокси-1,4-діоксепан-6-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 40C у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ м.ч. 11,68 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,49 (т, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,43-7,58 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,87-4,09 (м, 3H), 3,61-3,81 (м, 5H), 3,38-3,51 (м, 2H), 2,99-3,15 (м, 4H), 2,70-2,90 (м, 2H), 2,08-2,33 (м, 5H), 1,90-2,01 (м, 3H), 1,39 (т, 2H), 1,17 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 41

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(транс-3-ціаноциклобутил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 41A

транс-3-(гідроксиметил)циклобутанкарбонітрил

До 3-метиленциклобутанкарбонітрилу (5,6 г) у тетрагідрофурані (25 мл) додавали катехолборан (7,1 мл) і перемішували суміш протягом 24 годин. Реакційну суміш гасили повільним додаванням етанолу (25 мл) і переливали суміш у етанол (75 мл) і тетрагідрофуран (100 мл). До неї додавали 2М водний NaOH (150 мл) і додавали повільно 30 % водний H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (150 мл) протягом 1 години. Суміш перемішували ще протягом 3 годин і розбавляли етилацетатом (500 мл). Розділяли шари й органічний шар двічі промивали 1М водним NaOH і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 5-100 % етилацетату/гексанів з роздільним одержанням зазначеної в заголовку сполуки і її цис-діастереомера.

ПРИКЛАД 41B

транс-3-(ціаноциклобутил)метилметансульфонат

Мезилхлорид (1,0 мл) додавали до прикладу 41A (1,35 г) і діізопропілетиламіну (2,33 мл) у дихлорметані (50 мл) при -20 °C. Суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш переливали в дихлорметан (200 мл) і двічі промивали водою і насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 10-100 % етилацетату/гексанів з роздільним одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 41C

4-(((транс-3-ціаноциклобутил)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

До прикладу 41B (5,6 г) у N,N-диметилформамід (15 мл) додавали азид натрію (1,1 г) і перемішували суміш протягом 24 годин. Реакційну суміш переливали у воду (75 мл) і екстрагували двічі простим ефіром (100 мл). Органічні шари комбінували і концентрували до 10 мл. Додавали тетрагідрофуран (25 мл) і до одержуваної суміші додавали трифенілфосфін (2,2 г) і воду (0,3 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 24 годин. Додавали сульфат натрію (5 г) і 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (1,86 г) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при 40 °C. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл). Розділяли шари й органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі з 50 % етилацетату/гексанів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 41D

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(транс-3-ціаноциклобутил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 41C у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,67 (с, 1H), 11,35 (ушир. с, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,78 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,20 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,24 (м, 1H), 0,92 (м, 6H), 0,85 (м, 2H).

ПРИКЛАД 42

4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(цис-3-ціаноциклобутил)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 42A

цис-3-(гідроксиметил)циклобутанкарбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку також виділяли з прикладу 41A.

ПРИКЛАД 42B

цис-3-(ціаноциклобутил)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 42A у прикладі 41B прикладом 41A.

ПРИКЛАД 42C

4-(((цис-3-ціаноциклобутил)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 42B у прикладі 41C прикладом 41B.

ПРИКЛАД 42D

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(цис-3-ціаноциклобутил)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 42C у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6)  $\delta$  11,68 (с, 1H), 11,35 (ушир. с, 1H), 8,55 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,32 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 2,20 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,24 (м, 1H), 0,92 (м, 6H), 0,86 (м, 2H).

ПРИКЛАД 43

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 43A

4-(((1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 4-(амінометил)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидгідрохлориду в прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 43B

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 43A у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6)  $\delta$  м.ч. 11,67 (с, 1H), 11,42 (ушир. с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,37 (т, 2H), 3,17-3,00 (м, 8H), 2,73 (ушир. с, 2H), 2,26-2,03 (м, 9H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 44

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 44A

(R)-2-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ілокси)метил)оксиран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною комплексу S,S-(сален)Co(II) (№ CAS 188264-84-8) комплексом R,R-(сален)Co(II) (№ CAS 176763-62-5) у прикладі 24C.

ПРИКЛАД 44B

(R)-2-((R)-оксиран-2-ілметокси)пропан-1-ол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44A у прикладі 35G прикладом 35F.

ПРИКЛАД 44C

((2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44B у прикладі 24E прикладом 24D.

ПРИКЛАД 44D

((2R,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44C у прикладі 24F прикладом 24E.

ПРИКЛАД 44E

(2S,5R)-2-(азидометил)-5-метил-1,4-діоксан

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44D в прикладі 1L прикладом 1K.

ПРИКЛАД 44F

((2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44E у прикладі 9C прикладом 9B.

ПРИКЛАД 44G

4-(((2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44F у прикладі 1N прикладом 1M.  
ПРИКЛАД 44H

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 44G у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6)  $\delta$  11,66 (с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,81 (ддд, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,20 (дд, 1H), 3,07 (ушир. м, 4H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,14 (ушир. м, 2H), 1,95 (ушир. м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,98 (д, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 45

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2S,5S)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 45A

(S)-((2-(алілокси)пропокси)метил)бензол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (S)-1-(бензилокси)пропан-2-олу (R)-1-(бензилокси)пропан-2-олом у прикладі 24A.

ПРИКЛАД 45B

(S)-2-((R)-оксиран-2-ілметокси)пропан-1-ол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45A у прикладі 24B прикладом 24A.

ПРИКЛАД 45C

(R)-2-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ілокси)метил)оксиран

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною комплексу S,S-(сален)Co(II) (№ CAS 188264-84-8) комплексом R,R-(сален)Co(II) (№ CAS 176763-62-5) і прикладу 45B прикладом 24B у прикладі 24C.

ПРИКЛАД 45D

(S)-2-((S)-оксиран-2-ілметокси)пропан-1-ол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45C у прикладі 35G прикладом 35F.

ПРИКЛАД 45E

((2S,5S)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45D у прикладі 24E прикладом 24D.

ПРИКЛАД 45F

((2R,5S)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метилметансульфонат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45E у прикладі 24F прикладом 24E.

ПРИКЛАД 45G

(2S,5S)-2-(азидометил)-5-метил-1,4-діоксан

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45F у прикладі 1L прикладом 1K.

ПРИКЛАД 45H

((2S,5S)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метанамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45G у прикладі 9C прикладом 9B.

ПРИКЛАД 45I

4-(((2S,5S)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл)метиламіно)-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45H у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 45J

4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-{[4-({[(2S,5S)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл]метил}аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 45I у прикладі 10 прикладом 1N.

1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6)  $\delta$  11,67 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,84, 3,78, 3,70, 3,66 (усі г, 5H), 3,54, 3,49 (обое г, 3H), 3,08 (ушир. м, 4H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,14 (ушир. м, 2H), 1,95 (ушир. м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,09 (д, 3H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 46



4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(4-ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 46A

- 5 трет-бутиловий ефір (4-карбамоіл-тетрагідро-піран-4-ілметил)карбамінової кислоти 4-(амінометил)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід (1000 мг) перемішували в ацетонітрилі (30 мл) і 1-метилпіролідіноні (10 мл). Додавали N,N-диметилпіридин-4-амін (77 мг) з наступним додаванням ди-трет-бутилдикарбонату (1,45 г). Суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі, а потім частину розчинника, що містить ацетонітрил, видаляли випарюванням при зниженому тиску. Суміш додавали до етилацетату і промивали три рази водою. Потім суміш промивали насиченим сольовим розчином і сушили на безводному сульфаті натрію. Після фільтрування розчинник видаляли і використовували речовину без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 46B

- 15 трет-бутиловий ефір (4-ціано-тетрагідро-піран-4-ілметил)карбамінової кислоти  
Приклад 46A (1,63 г) розчиняли в тетрагідрофурані (60 мл) і додавали 1-метокси-N-триетиламоніюсульфонілметанімідат (1,58 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і розчиняли речовину в етилацетаті. Розчин промивали водою три рази, промивали насиченим сольовим розчином і сушили на безводному сульфаті натрію. Після фільтрування розчинник видаляли і використовували речовину без додаткового очищення.

ПРИКЛАД 46C

- 25 сіль 4-(амінометил)тетрагідро-2H-піран-4-карбонітрилу і трифтороцтової кислоти  
Приклад 46B (610 мг) розчиняли в дихлорметані (20 мл). Додавали 2,2,2-трифтороцтової кислоти (1,95 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Розчинник видаляли у вакуумі, неочищену речовину розчиняли в дихлорметані і знову видаляли розчинники у вакуумі. Потім речовину розтирали з простим діетиловим ефіром і сушили у вакуумі.

ПРИКЛАД 46D

- 30 4-[[4-ціано-тетрагідро-піран-4-ілметил]аміно]-3-нітро-бензолсульфонамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 46C у прикладі 1N прикладом 1M.

ПРИКЛАД 46E

- 35 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[[4-{{(4-ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 46D у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,66 (с, 1H), 11,37 (ушир. с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,52 (дд, 2H), 7,49 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,92 (дд, 2H), 3,83 (д, 2H), 3,46 (т, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,27-2,12 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,74 (ддд, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 47

- 45 N-[[4-{{(1-ацетилпіперидин-4-іл)метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
ПРИКЛАД 47A

- 45 трет-бутиловий ефір (1-ацетилпіперидин-4-ілметил)карбамінової кислоти  
Трет-бутил(піперидин-4-ілметил)карбамат (600 мг) розчиняли в дихлорметані (20 мл). Додавали триетиламін (1,17 мл) і додавали оцтовий ангідрид (0,26 мл). Розчин змішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і видаляли розчинник у вакуумі. Речовину використовували без додаткового очищення.

- 50 ПРИКЛАД 47B

сіль трифтороцтової кислоти і 1-(4-(амінометил)піперидин-1-іл)етанону

- 55 Приклад 47A (718 мг) розчиняли в дихлорметані (20 мл). Додавали 2,2,2-трифтороцтову кислоту (4,32 мл) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Розчинник видаляли у вакуумі, речовину розчиняли в дихлорметані і знову видаляли розчинники у вакуумі. Потім речовину розтирали з простим діетиловим ефіром і сушили у вакуумі.

ПРИКЛАД 47C

4-[[1-ацетилпіперидин-4-ілметил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід

- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 47B у прикладі 1N прикладом 1M.

- 60 ПРИКЛАД 47D

- N-[(4-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл]сульфоніл]-4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 47С у прикладі 10 прикладом 1N.  
1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6)  $\delta$  11,68 (с, 1Н), 11,35 (ушир. с, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,52 (дд, 2Н), 7,49 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,11 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (т, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,38 (д, 1Н), 3,81 (д, 1Н), 3,07 (с, 4Н), 2,98 (т, 1Н), 2,75 (с, 2Н), 2,48 (т, 1Н), 2,24-2,11 (м, 6Н), 1,98 (с, 3Н), 1,95 (с, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,72 (т, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,22-0,98 (м, 3Н), 0,92 (с, 6Н).  
ПРИКЛАД 48
- 4-(4-{[2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід  
ПРИКЛАД 48А  
метил-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбоксилат
- Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 2-фтор-4-хлорфенілборонової кислоти 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 1В.  
ПРИКЛАД 48В  
(2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 48А у прикладі 1С прикладом 1В.  
ПРИКЛАД 48С  
2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбальдегід  
Приклад 48В (500 мг) розчиняли в дихлорметані (19 мл), додавали періодат Деса-Мартіна (950 мг) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш концентрували і неочищену речовину розподіляли між простим діетиловим ефіром і 2М водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 9/1 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.  
ПРИКЛАД 48D  
метил-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат  
Суміш прикладу 1Н (20,5 г) і піперазину (37,0 г) у диметилсульфоксиді (200 мл) нагрівали до 110 °С протягом 24 годин і залишали суміш охолоджуватися до кімнатної температури. Суміш переливали у воду (1 л) і екстрагували три рази дихлорметаном. Об'єднані екстракти двічі промивали водою, промивали насиченим сольовим розчином, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.  
ПРИКЛАД 48Е  
метил-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат  
До розчину прикладу 48С (450 мг) і прикладу 48D (600 мг) у дихлорметані (6 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (540 мг). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, водою і насиченим сольовим розчином. Після сушіння над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> неочищену речовину фільтрували і піддавали хроматографії на силікагелі з гептанами/етилацетатом 1/1 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.  
ПРИКЛАД 48F  
2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 48Е у прикладі 1J прикладом 1I.  
ПРИКЛАД 48G  
метил-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(піперазин-1-іл)бензоат  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну в прикладі 1N прикладом 1M.  
ПРИКЛАД 48H  
2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 48F прикладом 1J і прикладу 48G прикладом 1N у прикладі 10. 1Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6)  $\delta$  11,68 (с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (дд, 1Н), 7,21 (дд, 1Н), 7,10 (м, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 3,07 (ушир. м, 4Н), 2,67 (ушир.

с, 2Н), 2,17 (ушир. м, 6Н), 1,90 (ушир. м, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 1,61 (дд, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 1,27 (ддд, 2Н), 0,92 (с, 6 Н).

ПРИКЛАД 49

5 4-(4-([2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-([тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 49А

метил-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбоксилат

10 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 3-фтор-4-хлорфенілборонової кислоти 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 1В.

ПРИКЛАД 49В

(2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 49А у прикладі 1С прикладом 1В.

ПРИКЛАД 49С

15 2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 49В у прикладі 48С прикладом 48В.

ПРИКЛАД 49D

20 метил-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)бензоат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 49С у прикладі 48Е прикладом 48С.

ПРИКЛАД 49Е

25 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 49D у прикладі 1J прикладом 1I.

ПРИКЛАД 49F

30 2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)-4-(4-([2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-([тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно]фенілсульфоніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 49Е прикладом 1J і прикладу 48G прикладом 1N у прикладі 10. 1Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,69 (с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,32 (дд, 1Н), 7,23 (дд, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 7,03 (м, 1Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 3,07 (ушир. м, 4Н), 2,75 (ушир. с, 2Н), 2,21 (ушир. м, 4Н), 2,14 (ушир. м, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,89 (м, 1Н), 1,61 (дд, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,26 (ддд, 2Н), 0,92 (с, 6 Н).

ПРИКЛАД 50

40 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-етилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 50А

4-([4-етил-тетрагідро-піран-4-ілметил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (4-етилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну в прикладі 1N прикладом 1M.

45 ПРИКЛАД 50В

4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([4-етилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 50А у прикладі 10 прикладом 1N.

50 1Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,68 (с, 1Н), 11,37 (ушир. с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,37 (т, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,52 (дд, 2Н), 7,49 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,22 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (т, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,68-3,52 (м, 4Н), 3,35 (до, 2Н), 3,07 (с, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25-2,11 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,55-1,35 (м, 8Н), 0,92 (с, 6Н), 0,82 (т, 3Н).

ПРИКЛАД 51

55 4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([4-([1,4-діоксепан-6-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл)-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 51А

трет-бутил 2-(1,4-діоксепан-6-іліден)ацетат

- До охолодженого (0 °C) розчину трет-бутил-2-(діетоксифосфорил)ацетату (16,9 г) у THF (250 мл) додавали гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі, 2,7 г) вроздріб протягом 20 хвилин і перемішували суміш ще додатково 10 хвилин. Додавали приклад 25A (6,5 г) у THF (10 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години, при цьому температурі давали підвищуватися до кімнатної температури. Потім суміш переливали у воду (200 мл) і екстрагували простим ефіром (2×300 мл). Об'єднані ефірні екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі з використанням 10 % етилацетату в гептанах одержували зазначену в заголовку сполуку.
- ПРИКЛАД 51B  
трет-бутил-2-(1,4-діоксепан-6-іл)ацетат  
Приклад 51A (8,4 г) і THF (100 мл) додавали до 5 % Pd/C (вологий JMN<sup>®</sup>9, 1,6 г) у 250 мл посудину з нержавіючої сталі під тиском і перемішували суміш протягом 30 хвилин при 30 фунтів/дюйм<sup>2</sup>. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану і концентрували.
- ПРИКЛАД 51C  
2-(1,4-діоксепан-6-іл)оцтова кислота  
Приклад 51B (8,4 г) перемішували в дихлорметані (100 мл)/TFA (100 мл) протягом 1 години і суміш концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.
- ПРИКЛАД 51D  
бензил((1,4-діоксепан-6-іл)метил)карбамат  
Розчин прикладу 51C (3,88 г), дифенілфосфорилазид (6,67 г), бензиловий спирт (5,04 мл) і триетиламін (3,4 мл) у толуолі (50 мл) перемішували при 90 °C протягом 48 годин. Суміш охолоджували і переливали у воду (100 мл) і екстрагували простим ефіром (2×200 мл). Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі з використанням 5-20 % етилацетату в гептанах одержували зазначену в заголовку сполуку.
- ПРИКЛАД 51E  
(1,4-діоксепан-6-іл)метанамін  
Приклад 51D (4 г) і етанол (60 мл) додавали до 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C (вологий, 0,4 г) у 250 мл посудину з нержавіючої сталі під тиском і перемішували реакційну суміш протягом 30 хвилин при 30 фунтів/дюйм<sup>2</sup> і при 50 °C. Суміш фільтрували через нейлонову мембрану і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.
- ПРИКЛАД 51F  
4-(((1,4-діоксепан-6-іл)метил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 51E у прикладі 1N прикладом 1M.
- ПРИКЛАД 51G  
4-(4-([2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({4-([1,4-діоксепан-6-ілметил)аміно]-3-нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 51F у прикладі 10 прикладом 1N. 1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,35 (ушир. с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,68 (м, 4H), 3,64 (дд, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,76 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,20 (м, 4H), 2,14 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,92 (м, 6H).
- ПРИКЛАД 52  
4-(4-([2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-({3-нітро-4-([тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід  
ПРИКЛАД 52A  
метил-2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбоксилат  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 4-циклопропілфенілборонової кислоти 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 1B.
- ПРИКЛАД 52B  
(2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 52A у прикладі 1C прикладом 1B.
- ПРИКЛАД 52C  
2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбальдегід  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 52B у прикладі 48C прикладом 48B.
- ПРИКЛАД 52D

метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат  
Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 52C у прикладі 48E прикладом 48C.

5 ПРИКЛАД 52E

2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 52D у прикладі 1J прикладом 1I.

ПРИКЛАД 52F

10 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(4-циклопропілфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 52E прикладом 1J і прикладом 48G прикладом 1N у прикладі 10. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,67 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,09 (д, 1H), 6,97 (д, 2H), 6,87 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,27 (м, 4H), 3,08 (ушир. м, 4H), 2,78 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. м, 4H), 2,13 (ушир. м, 2H), 1,93 (с, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,61 (дд, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,27 (ддд, 2H), 0,92 (с, 6 H), 0,89 (м, 2H), 0,61 (м, 2H).

ПРИКЛАД 53

20 4-(4-([2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 53A

метил-2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбоксилат

25 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною 3,4-дихлорфенілборонової кислоти 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 1B.

ПРИКЛАД 53B

(2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 53A у прикладі 1C прикладом 1B.

30 ПРИКЛАД 53C

2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 53B у прикладі 48C прикладом 48B.

ПРИКЛАД 53D

35 метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензоат

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 53C в прикладі 48E прикладом 48C.

ПРИКЛАД 53E

40 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)бензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 53D у прикладі 1J прикладом 1I.

ПРИКЛАД 53F

45 2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)-4-(4-((2-(3,4-дихлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл)метил)піперазин-1-іл)-N-(3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)фенілсульфоніл)бензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 53E прикладом 1J і прикладу 48G прикладом 1N у прикладі 10. 1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 11,68 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,29 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,27 (м, 4H), 3,07 (ушир. м, 4H), 2,76 (ушир. с, 2H), 2,21 (ушир. м, 4H), 2,14 (ушир. м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,61 (дд, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,26 (ддд, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИКЛАД 54

55 4-[4-([2-[4-(дифторметил)феніл]-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл)-N-([3-нітро-4-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)феніл]сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

ПРИКЛАД 54A

метиловий ефір 2-(4-дифторметилфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбонової кислоти

60 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною (4-(дифторметил)феніл)боронової кислоти 4-хлорфенілбороновою кислотою в прикладі 1B.

ПРИКЛАД 54B

[2-(4-дифторметилфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-еніл]метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 54A у прикладі 1C прикладом 1B.

ПРИКЛАД 54C

5 2-(4-дифторметилфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-карбальдегід

Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 54B у прикладі 48C прикладом 48B.

ПРИКЛАД 54D

метильний ефір 4-{4-[2-(4-дифторметилфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензойної кислоти

10 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 54C у прикладі 48E прикладом 48C.

ПРИКЛАД 54E

4-{4-[2-(4-дифторметилфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-енілметил]піперазин-1-іл}-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензойна кислота

15 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 54D у прикладі 1J прикладом 1I.

ПРИКЛАД 54F

4-{4-[(2-{4-[(дифторметил)феніл]-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил)піперазин-1-іл]-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід

20 Зазначену в заголовку сполуку одержували заміною прикладу 54E прикладом 1J і прикладу 48G прикладом 1N у прикладі 10. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 11,38 (ушир. с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,53-7,47 (м, 5H), 7,16 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 6,99 (т, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (т, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,27 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,23-2,13 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,62 (д, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,36 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Дані зв'язування Bcl-2

Визначення придатності сполук за даним винаходом як зв'язувальних засобів й інгібіторів антиапоптозних білків Bcl-2 проводили з використанням аналізу резонансного перенесення енергії флуоресценції з часовим розрізненням (TR-FRET). Tb-антитіло проти GST купували від Invitrogen (каталожний № PV4216).

Синтез зонда

Усі реагенти використовували в тому вигляді, як одержували від продавця, якщо не зазначене інше. Реагенти для пептидного синтезу, включаючи діізопропілетиламін (DIEA), дихлорметан (DCM), N-метилпіролідон (NMP), 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранігексафторфосфат (HBTU), N-гідроксибензотриазол (HOBt) і піперидин, одержували від Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA або American Bioanalytical, Natick, MA. Попередньо навантажені 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc)-амінокислотами картриджі (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) одержували від ABI або Anaspec, San Jose, CA. Смоли для пептидного синтезу (Fmoc-амідна смола Rink MBHA) і Fmoc-Lys(Mtt)-OH одержували від Novabiochem, San Diego, CA. Одиночний ізомер складного 6-карбоксифлуоресцеїнсукцинімідолового ефіру (6-FAM-NHS) одержували від Anaspec. Трифтороцтову кислоту (TFA) одержували від Oakwood Products, West Columbia, SC. Тіоанізол, фенол, триізопропілсилан (TIS), 3,6-діокса-1,8-октандіол (DODT) і ізопропанол одержували від Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Мас-спектри лазерної десорбції/іонізації за допомогою матриці (MALDI-MS) реєстрували на Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Мас-спектри при електророзпиленні (ESI-MS) реєстрували на Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) у режимі позитивних і негативних іонів.

Загальний спосіб твердофазного пептидного синтезу (SPPS)

Пептиди синтезували з не більше 250 мкмоль попередньо навантаженої смоли Ванга/посудину на синтезаторі пептидів ABI 433A з використанням циклів приєднання Fastmoc™ у масштабі 250 мкмоль. Попередньо навантажені картриджі, що містять 1 ммоль стандартних Fmoc-амінокислот, за винятком положення приєднання флуорофору, де 1 ммоль Fmoc-Lys(Mtt)-OH поміщали в картридж, використовували з моніторингом зворотного зв'язку електропровідності. N-кінцеве ацетилювання проводили з використанням 1 ммоль оцтової кислоти в картриджі в стандартних умовах приєднання.

60 Видалення 4-метилтритулу (Mtt) з лізину

Смолю із синтезатора промивали три рази DCM і підтримували у вологому стані. 150 мл дихлорметан:триізопропілсилан:трифтороцтової кислоти 95:4:1 пропускали через шар смоли протягом 30 хвилин. Суміш ставала темно-жовтою, потім світлішала до блідо-жовтої. 100 мл DMF пропускали через шар протягом 15 хвилин. Потім смолю промивали три рази DMF і

5 фільтрували. Реакції з нингідрином виявляли сильний сигнал первинного аміну.

Мічення смолю з 6-карбоксифлуоресцеїном-NHS (6-FAM-NHS)

Смолю обробляли 2 еквівалентами 6-FAM-NHS у 1 % DIEA/DMF і перемішували або струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Після завершення смолю сушили, промивали три рази DMF, три рази (1×DCM і 1×метанол) і сушили з одержанням жовтогарячої

10 смоли, що давала негативний результат у реакції з нингідрином.

Загальний спосіб розщеплення і видалення захисних груп зв'язаного зі смолю пептиду

Пептиди відщепляли від смоли шляхом струшування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища в суміші для розщеплення, що складається з 80 % TFA, 5 % води, 5 % Тіоанізолу, 5 % фенолу, 2,5 % TIS і 2,5 % EDT (1 мл/0,1 г смоли). Смолю видаляли

15 фільтруванням і двічі ополіскували TFA. З фільтратів випарювали TFA і осаджували продукт простим ефіром (10 мл/0,1 г смоли), виділяли центрифугуванням, двічі промивали простим ефіром (10 мл/0,1 г смоли) і сушили з одержанням неочищеного пептиду.

Загальний спосіб очищення пептидів

Неочищені пептиди очищали на системі для препаративної BEPX Gilson з використанням

20 програмного забезпечення для аналізу Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) на радіальній компресійній колонці, що містить два сегменти 25×100 мм заповнених частинками Delta-Pak™ C18, 15 мкм із розміром пор 100 Å, і елюювали одним із градієнтних способів, перерахованих нижче. Очищали від одного до двох мілілітрів розчину неочищеного пептиду (10мг/мл у 90 % DMSO/вода) на упорскування. Піки, що містять продукт(и), з кожного аналізу поєднували і

25 ліофілізували. Усі препаративні аналізи проводили при 20 мл/хв із елюєнтами як буфера А: 0,1 % TFA-вода і буфери В: ацетонітрил.

Загальний спосіб аналітичної BEPX

Аналітичну BEPX проводили на системі Hewlett-Packard серії 1200 з детектором з діодною матрицею і детектором флуоресценції Hewlett-Packard 1046A з використанням програмного

30 забезпечення HPLC 3D ChemStation версії A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) на колонці YMC 4,6×250 мм, заповненій частинками ODS-AQ, 5 мкм, з розміром пор 120 Å, і елюювали одним із градієнтних способів, перерахованих нижче, після попереднього зрівноважування в початкових умовах протягом 7 хвилин. Елюєнти являли собою буфер А: 0,1 % TFA-вода і буфер В: ацетонітрил. Швидкість потоку для всіх градієнтів складала 1 мл/хв.

35 F-Bak: Пептидний зонд ацетил-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH<sub>2</sub> Fmoc-амідну смолю Rink MBHA подовжували загальним способом синтезу пептидів з одержанням захищеного зв'язаного зі смолю пептиду (1,020 г). Групу Mtt видаляли, мітили 6-FAM-NHS і розщеплювали і видаляли захисну групу, як описано в даному описі вище, з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтогарячої твердої речовини (0,37 г). Цей

40 продукт очищали ОФ-BEPX. Фракції основного піка тестували аналітичною ОФ-BEPX і виділяли і ліофілізували очищені фракції, і основний пік давав зазначену в заголовку сполуку (0,0802 г) у вигляді жовтої твердої речовини; MALDI-MS m/z=2137,1 [(M+H)+].

Альтернативний синтез пептидного зонда F-Bak: ацетил-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH<sub>2</sub>

45 Пептид із захисними групами збирали на 0,25-ммоль Fmoc-амідній смолі Rink MBHA (Novabiochem) на автоматизованому пептидному синтезаторі Applied Biosystems 433A, з використанням циклів приєднання Fastmoc™ з використанням попередньо навантажених 1 ммоль амінокислот картриджів, за винятком міченого флуоресцеїном (6-FAM) лізину, де в картридж робили наважку 1 ммоль Fmoc-Lys(4-метилтритулу). N-кінцеву ацетильну групу

50 вводили шляхом вміщення 1 ммоль оцтової кислоти в картридж і приєднання, як описано в даному описі вище. Вибірче видалення 4-метилтритульної групи проводили за допомогою використання розчину DCM:TIS:TFA 95:4:1 (об./об./об.), що протікає через смолю протягом 15 хвилин, з наступним гасінням потоком диметилформаміду. Одиночний ізомер 6-карбоксифлуоресцеїн-NHS піддавали взаємодії з бічним ланцюгом лізину в 1 % DIEA у DMF і

55 підтверджували завершення взаємодії реакцією з нингідрином. Пептид відщепляли від смоли і видаляли захисні групи з бічних ланцюгів обробкою сумішшю TFA/вода/фенол/Тіоанізол/триізопропілсилан:3,6-діокса-1,8-октандитіол 80:5:5:5:2,5:2,5 (об./об./об./об./об./об.), і виділяли неочищений пептид осадженням діетиловим ефіром.

60 Неочищений пептид очищали обернено-фазовою високоефективною рідинною хроматографією і підтверджували його чистоту й ідентичність аналітичною обернено-фазовою

високоєфективною рідинною хроматографією і мас-спектрометрією з лазерною десорбцією з рідкої матриці ( $m/z=2137,1$  ((M+H)<sup>+</sup>)).

Аналіз резонансного перенесення енергії флуоресценції з часовим розрізненням (TR-FRET)

Характерні сполуки піддавали серійному розведенню в диметилсульфоксиді (DMSO), починаючи з 50 мкМ (2×вихідна концентрація; 10 % DMSO) і переносили 10 мкл у 384-ячковий планшет. Потім у кожен ячок додавали 10 мкл суміші білок/зонд/антитіло в кінцевих концентраціях, наведених у таблиці 1. Потім зразки змішували на пристрої для струшування протягом 1 хвилини і інкубували протягом додаткових 3 годин при кімнатній температурі. Для кожного аналізу вводили зонд/антитіло і білок/зонд/антитіло в кожен планшет для аналізу як негативний і позитивний контроль, відповідно. Флуоресценцію вимірювали на Envision (Perkin Elmer) з використанням фільтра збудження 340/35 нм і фільтрів емісії 520/525 (F-Bak пептид) і 495/510 нм (мічене Tb антитіло проти гістидину). Константи дисоціації ( $K_i$ ) наведені в таблиці 2 нижче, і їх визначали з використанням рівняння Wang (Wang Z.-X., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

Таблиця 1

Використовувані білки, зонди і антитіла для аналізів TR-FRET

Білок	Зонд	Білок (нМ)	Зонд (нМ)	Антитіло	Антитіло (нМ)
GST-Bcl-2	F-Bak Пептидний зонд ацетил-(SEQ ID NO:1 GQVGRQLAIGDK(6-FAM) SEQ ID NO:2 INR-амід)	1	100	Tb-антитіло проти GST	1

6-FAM=6- карбоксифлуоресцеїн; Tb=тербій; GST=глутатіон-S-трансфераза.

Потім зразки змішували на пристрої для струшування протягом 1 хвилини і інкубували протягом додаткових 3 годин при кімнатній температурі. Для кожного аналізу вводили зонд/антитіло і білок/зонд/антитіло в кожен планшет для аналізу як негативні і позитивні контроль, відповідно. Флуоресценцію вимірювали на Envision (Perkin Elmer) з використанням фільтра збудження 340/35 нм і фільтрів емісії 520/525 (F-Bak пептид) і 495/510 нм (мічене Tb антитіло проти гістидину).

Константи інгібування ( $K_i$ ) для сполук визначали з використанням рівняння Wang (Wang Zx., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4). У випадку, коли  $K_i$  для сполуки представлена як "<" (менше) визначеної числової величини, мають на увазі, що величина афінності зв'язування (наприклад, для Bcl-2) є меншою використовуваної межі детекції аналізу. Константи інгібування ( $K_i$ ) для сполук за винаходом наведені в таблиці 2.



Таблиця 2

Кі зв'язування Bcl-2 TR-FRET (нМ)

Приклад	Кі (нМ)	Приклад	Кі (нМ)
1	<0,1	28	<0,1
2	0,1	29	<0,1
3	<0,1	30	<0,1
4	<0,1	31	<0,1
5	<0,1	32	<0,1
6	<0,1	33	<0,1
7	0,1	34	<0,1
8	0,7	35	<0,1
9	<0,1	36	<0,1
10	<0,1	37	<0,1
11	<0,1	38	<0,1
12	<0,1	38	<0,1
13	0,1	40	<0,1
14	<0,1	41	<0,1
15	<0,1	42	<0,1
16	<0,1	43	<0,1
17	0,1	44	<0,1
18	<0,1	45	<0,1
19	0,1	46	<0,1
20	<0,1	47	<0,1
21	<0,1	48	0,1
22	<0,1	49	0,1
23	<0,1	50	0,1
24	<0,1	51	<0,1
25	<0,1	52	0,1
26	<0,1	53	0,2
27	<0,1	54	д/в

д/в=дані відсутні.

- Константа інгібування (Кі) являє собою константу дисоціації комплексу фермент-інгібітор або комплексу білок/низькомолекулярна сполука, де низькомолекулярна сполука інгібує зв'язування одного білка з іншим білком або пептидом. Таким чином, велика величина Кі вказує на низьку афінність зв'язування, і низька величина Кі вказує на високу афінність зв'язування. У таблиці 2 наведені константи інгібування для інгібування пептидного зонда Bак ВН3 білка Bcl-2 і зазначено, що сполуки за винаходом мають високі афінності до антиапоптотичного білка Bcl-2. Таким чином, очікують, що сполуки є придатними для лікування захворювань, у ході яких експресується антиапоптотичний білок Bcl-2.
- Біологічні дані
- Аналіз життєздатності клітин RS4;11
- Для оцінки активності відносно клітин окремих засобів проти Bcl-2 in vitro і їх ефективності in vivo як первинну лінію клітин людини використовували лінію клітин ліній гострого лімфобластного лейкозу (ALL) RS4;11. У попередніх дослідженнях було показано за допомогою визначення профілю ВН3, мітохондріального аналізу, у якому класифікують блоки у внутрішньому шляху апоптозу, що клітини RS4;11 є в значній мірі залежними від BCL-2 для виживання і чутливими до інгібітору представників сімейства ABT-737 Bcl-2 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Перевага Bcl-2 у комплексі з проапоптотичним білком ВН3 Bim у RS4;11 дозволяє припустити, що ці клітини є "праймованими" або більш чутливими до загибелі клітин шляхом антагонізму антиапоптотичного білка Bcl-2, від якого залежить їхнє виживання.
- Клітини RS4;11 культивували в RPMI-1640 з додаванням 2 мМ L-глутаміну, 10 % FBS, 1 мМ пірувату натрію, 2 мМ HEPES, 1 % пеніциліну/стрептоміцину (Invitrogen), 4,5 г/л глюкози і підтримували при 37 °C при 5 % CO<sub>2</sub>. Для тестування активності в клітинах сполук in vitro

- клітини обробляли в кількості 50000 клітин на ямку в 96-ямкових мікропланшетах для мікротитрування в присутності 10 % сироватки людини протягом 48 годин у зволоженій камері з 5 % CO<sub>2</sub>. Величини клітинної цитотоксичності EC<sub>50</sub> оцінювали з використанням CellTiter Glo (Promega) відповідно до рекомендацій виробника. Величини EC<sub>50</sub> визначали у вигляді відсотка життєздатних клітин після обробки порівняно з необробленими контрольними клітинами.

Таблиця 3

Величини EC<sub>50</sub> RS4;11 (мМ)

№ прикладу	EC <sub>50</sub> (мкМ)	№ прикладу	EC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,0053	28	0,12
2	0,16	29	0,057
3	0,15	30	0,027
4	0,057	31	0,016
5	0,0052	32	0,043
6	0,0076	33	0,044
7	0,0068	34	0,013
8	>1,0	35	0,012
9	0,0022	36	0,032
10	0,0081	37	0,25
11	0,015	38	0,030
12	0,030	39	0,040
13	0,13	40	0,076
14	0,010	41	0,047
15	0,0093	42	0,056
16	0,067	43	0,031
17	0,085	44	0,0047
18	0,047	45	0,019
19	0,014	46	0,0069
20	0,019	47	0,014
21	0,019	48	0,0033
22	0,028	49	0,046
23	0,023	50	0,052
24	0,014	51	0,039
25	0,036	52	0,016
26	0,044	53	0,046
27	0,097	54	0,0099

- У таблиці 3 продемонстрована придатність сполук за даним винаходом для функціонального інгібування антиапоптотичного білка Bcl-2 на клітинному рівні. Визначенням профілю BH<sub>3</sub>, мітохондріальним аналізом, що класифікує блоки внутрішнього шляху апоптозу, демонстрували, що виживаність лінії клітин RS4;11 гострого лімфобластного лейкозу (ALL) у значній мірі залежить від Bcl-2, і що вона є чутливою до інгібітору Bcl-2 представників сімейства ABT-737 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Здатність сполук викликати загибель клітин RS4;11 є прямою мірою здатності сполук інгібувати антиапоптотичну функцію білка Bcl-2. Сполуки за даним винаходом є високоефективними відносно викликання загибелі клітин RS4;11, на що вказують низькі величини EC<sub>50</sub>.
- У даній галузі відомо, що інгібування визначених представників сімейства білків Bcl-2 може індукувати дозолімітуючу тромбоцитопенію. Думають, що дозолімітуюча тромбоцитопенія, що сильно обмежує терапевтичне застосування деяких неселективних інгібіторів Bcl-2 для аутоімунних показань, є обумовленою інгібуванням Bcl-xL (див. Mason K.D. et al., Programmed anuclear cell death delimits platelet life span, Cell, 2007. 128(6): p. 1173-86).
- Для оцінки ефекту сполук селективних відносно Bcl-2/що зберігають Bcl-xL на імунні клітини і тромбоцити, як оцінюють на мишах C57Bl/6, проводили експеримент. Миші обробляли чотири доби сполуками (у дозах 30 мг/кг, що вводяться за допомогою внутрішньочеревинної ін'єкції кожену добу) і вимірювали число клітин з використанням гематологічного аналізатора Cell Dyn через 24 години після першої й останньої доз. Вплив сполук (площа під кривою) розраховували

з використанням моментів часу 1, 6, 10 і 24 годин після останньої дози. Результати цього експерименту проілюстровані в таблиці 4.

Таблиця 4

Зниження лімфоцитів у мишей C57BL/6,  
яких обробляли 1 і 4 дозами селективного інгібітору Bcl-2 (30 мг/кг)

№ прикладу	% інгібування, доба 1	% інгібування, доба 4
1	41	41
2	<15	<15
3	<15	<15
5	47	45
6	<15	24
7	64	55
9	69	58
10	<15	<15
12	41	27
14	61	54
15	<15	<15
16	<15	<15
18	<15	25
19	49	45
20	20	57
21	61	61
22	40	44
23	37	15
24	48	58
25	29	15
26	38	23
27	23	21
31	53	55
34	<15	61
35	54	49
36	47	42
37	28	22
44	66	60
46	46	35
48	76	78
52	54	51

з/в=зниження числа лімфоцитів відсутнє.

- 5 Ці дані відповідають профілю селективності *in vitro* і підкреслюють істотну роль Bcl-2 для виживаності лімфоцитів і Bcl-xL для виживаності відповідно. Це фармакодинамічне дослідження ілюструє здатність цих сполук як селективних інгібіторів Bcl-2 ефективно знижувати лімфоцити, не викликаючи несприятливих ефектів, асоційованих з неселективними інгібіторами Bcl-2.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> AbbVie Inc  
 Tao, Zhi-Fu  
 Wang, Xilu  
 Wendt, Michael  
 Souers, Andrew  
 Judd, Andrew  
 Kunzer, Aaron  
 Sullivan, Gerard

<120> ІНДУКУЮЧІ АПОПТОЗ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ  
 Й ІМУНОЛОГІЧНИХ І АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

<130> ABV11872USO1

<140> US 14/176,506  
 <141> 2014-02-10

<150> US 61/781,070  
 <151> 2013-03-14

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетична

<400> 1

Gly Gln Val Gly Arg Gln Leu Ala Ile Ile Gly Asp Lys  
 1 5 10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(2R)-1,4-діоксан-2-ілметил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-{{(5R,8R)-1-оксаспіро[4,5]дек-8-ілметил}аміно}феніл)сульфонал]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 10 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{1,4-діоксаспіро[4,5]дек-8-ілметил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 15 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{{(2S)-1,4-діоксан-2-ілметил}аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензаміду;

- 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{4-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-4-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 5 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{3-гідроксіоксетан-3-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 10 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензаміду;
- 15 4-(4-{{2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензаміду і
- 20 4-{{4-{{2-{{4-(дифторметил)феніл}-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензаміду,
- 25 і її терапевтично прийнятні солі.
2. Композиція для лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки, що містить ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або її терапевтично прийнятної солі.
3. Спосіб лікування раку сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, раку молочної залози, злоякісної пухлини кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфоцитарного лейкозу, колоректального раку, раку стравоходу, гепатоцелюлярного раку, лімфобластного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфолейкозу Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, мієлогенного лейкозу, мієломи, злоякісної пухлини порожнини рота, раку яєчника, недрібноклітинного раку легень, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієломи, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень або злоякісної пухлини селезінки в індивідуума, який потребує лікування, що включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її терапевтично прийнятної солі.
4. Композиція для лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена, що включає ексципієнт і терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або її терапевтично прийнятної солі.
5. Спосіб лікування системного червоного вовчака, вовчакового нефриту або синдрому Шегрена в індивідуума, який потребує лікування, що включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її терапевтично прийнятної солі.
- 45 6. Сполука, яка являє собою 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-метил-1,4-діоксан-2-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.
- 50 7. Сполука, яка являє собою 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(2R)-1,4-діоксан-2-ілметил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.
8. Сполука, яка являє собою 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметил циклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{3-нітро-4-{{(5R,8R)-1-оксаспіро[4.5]дек-8-ілметил}аміно}феніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.
- 55 9. Сполука, яка являє собою 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл}метил}аміно}-3-нітрофеніл}сульфоніл}-2-(1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.
- 60 10. Сполука, яка являє собою 4-(4-{{2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл}метил}піперазин-1-іл)-N-{{4-{{(1,4-діоксаспіро[4.5]дек-8-ілметил}аміно)-3-

нітрофеніл}сульфоніл)-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

11. Сполука, яка являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(2S)-1,4-діоксан-2-ілметил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

12. Сполука, яка являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[4-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-іл]метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

13. Сполука, яка являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(3-гідроксіоксетан-3-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

14. Сполука, яка являє собою 4-(4-{[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(4-{[(4-ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно}-3-нітрофеніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

15. Сполука, яка являє собою 4-(4-{[2-(4-хлор-2-фторфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил}піперазин-1-іл)-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

16. Сполука, яка являє собою 4-[4-({2-[4-(дифторметил)феніл]-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил)піперазин-1-іл]-N-[(3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл)сульфоніл]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілокси)бензамід або його терапевтично прийнятну сіль.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601