



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 462 464** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(см. прод.)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009115960/04, 27.09.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.09.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.09.2006 DE 102006046743.4

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2010 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 27.09.2012 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2006071775 A2, 06.07.2006. RU 2272026
C2, 20.03.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.04.2009

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/008417 (27.09.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/040492 (10.04.2008)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2,
стр. 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",
И.А.Веселицкой

(72) Автор(ы):

ОБЕРБЁРШ Штефан (DE),
ШУНК Штефан (DE),
РАЙХ Мелани (DE),
ХЕЕС Забине (DE),
ЙОШТОК Рут (DE),
ЭНГЕЛЬС Михаэль (BE),
КЛЕСС Ахим (DE),
КРИСТОФ Томас (DE),
ШИНЕ Клаус (DE),
ГЕРМАНН Тино (DE),
БЕЙСТЕРВЕЛД Эдвард (NL)

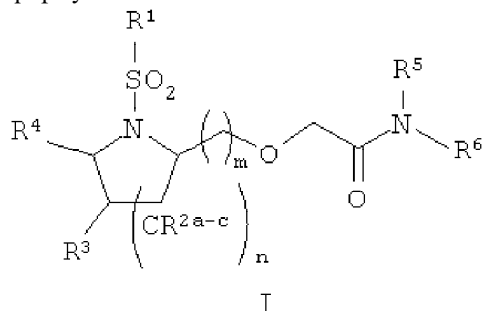
(73) Патентообладатель(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СУЛЬФАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
замещенным сульфамидным производным
формулы I:



в которой n, m, R¹, R^{2a-c}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶
являются такими, как представлено в п.1
формулы, в виде рацемата, энантиомеров,
диастереомеров, смесей энантиомеров или
диастереомеров или отдельного энантиомера
или диастереомера, оснований и/или солей
физиологически совместимых кислот. Также
изобретение относится к способу получения
указанных выше соединений, к лекарственному
средству, обладающему антагонистическим
действием на брадикининовый рецептор 1 (B1R),
содержащему такие соединения, к применениям
таких соединений для получения лекарственных
средств, а также к замещенным сульфамидным

производным, выбранным из группы соединений, представленных в п.8. Технический результат - предоставление новых соединений, которые пригодны в качестве фармакологически действующих веществ в

лекарственных средствах для лечения расстройств или заболеваний, которые, по меньшей мере, частично передаются через B1R-рецепторы. 7 н. и 6 з.п. ф-лы, 581 пр.

(51) МПК

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

R U 2 4 6 2 4 6 4 C 2

R U 2 4 6 2 4 6 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/496</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/497</i> (2006.01)
<i>C07D 403/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>C07D 409/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/517</i> (2006.01)
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/519</i> (2006.01)
<i>C07D 417/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/551</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)	<i>A61P 1/04</i> (2006.01)
<i>C07D 495/04</i> (2006.01)	<i>A61P 11/00</i> (2006.01)

(to be continued)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009115960/04, 27.09.2007**(24) Effective date for property rights:
27.09.2007

Priority:

(30) Convention priority:
29.09.2006 DE 102006046743.4(43) Application published: **10.11.2010 Bull. 31**(45) Date of publication: **27.09.2012 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **29.04.2009**(86) PCT application:
EP 2007/008417 (27.09.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/040492 (10.04.2008)Mail address:
**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT",
I.A.Veselitskoj**

(72) Inventor(s):

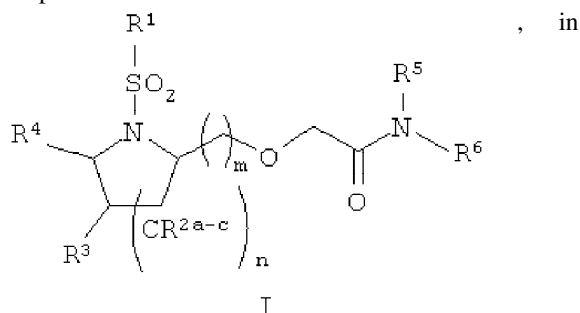
**OBERBERShtefan (DE),
ShUNK Shtefan (DE),
RAJKh Melani (DE),
KhEES Zabine (DE),
JOShtOK Rut (DE),
EhNGEL'S Mikhaehl' (BE),
KLESS Akhim (DE),
KRISTOF Tomas (DE),
ShINE Klaus (DE),
GERMANN Tino (DE),
BEJSTERVELD Ehdvard (NL)**

(73) Proprietor(s):

GRJuNENTAL' GMBKh (DE)(54) **SUBSTITUTED SULPHAMIDE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to substituted
sulphamide derivatives of formula I:

which n, m, R¹, R^{2a-c}, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as
described in claim 1, in form of a racemate,

(51) Int. Cl.

enantiomers, diastereomers, mixtures of enantiomers or diastereomers or a separate enantiomer or diastereomer, bases and/or salts of physiologically compatible acids. The invention also relates to a method of producing said compounds, a medicinal agent having antagonist action on bradykinin receptor 1 (B1R), containing such compounds, use of such compounds to produce medicinal agents, as well as sulphamide-substituted derivatives selected from a group of compounds given in claim 8.

EFFECT: providing novel compounds which are suitable as pharmacologically active substances in medicinal agents for treating disorders or diseases which are at least partially transmitted through B1R receptors.

13 cl, 581 ex

A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

R U 2 4 6 2 4 6 4 C 2

R U 2 4 6 2 4 6 4 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к замещенным сульфамидным производным, к способу их получения, лекарственным средствам, содержащим эти соединения, и к применению замещенных сульфамидных производных для получения лекарственных средств.

В противоположность конститутивной экспрессии брадикининового 2 рецептора (B2R) брадикининовый 1 рецептор (B1R) в большинстве тканей не выражается или выражается только плохо. Разумеется, экспрессия B1R индуцируется на различные клетки. Например, в ходе воспалительных реакций происходит быстрая и выраженная индукция B1R на нейрональные клетки, а также на различные периферические клетки, такие как фибробласты, клетки эндотелия, гранулоциты, макрофаги и лимфоциты. Таким образом, в ходе воспалительных реакций это приводит к переключению от B2R к B1R доминированию на задействованных клетках. Важным в этой B1R повышенной регуляции является участие цитокинов интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухолей альфа

(TNF α) (Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). После активирования специфическими лигандами B1R-выражающие клетки затем сами могут выделять стимулирующие воспаление цитокины, такие как IL-6 и IL-8 (Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Это приводит к миграции других воспалительных клеток, например, нейтрофильных гранулоцитов (Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145). Через эти механизмы брадикининовая B1R система может способствовать хронифицированию заболеваний. Это подтверждено большим количеством экспериментальных опытов на животных (обзор в Leeb-Lundberg et al., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 и Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). У человека также проявляется усиленная экспрессия B1R, например, на энтероциты и макрофаги в пораженной ткани пациентов с воспалительными кишечными заболеваниями (Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) соответственно на Т-лимфоциты пациентов с рассеянным склерозом (Prat et al., Neurology. 1999;53,2087-2092) или активирование брадикининовой B2R-B1R системы в ходе заражения золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) (Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063). Заражения золотистым стафилококком отвечают за такие картины болезни, как поверхностные инфекции кожи вплоть до септического шока.

Исходя из представленных патофизиологических причин, для применения B1R-антагонистов имеется большой терапевтический потенциал при острых и особенно хронических воспалительных заболеваниях. К ним относятся заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма, аллергии, ХОЗЛ/хронические обструктивные заболевания легких, кистозные фиброзы и т.п.), воспалительные кишечные заболевания (язвенный колит, БК/болезнь Крона и т.п.), неврологические заболевания (рассеянный склероз, нейродегенеративное заболевание и т.п.), воспаления кожи (атопический дерматит, псориаз, бактериальные инфекции и т.п.) и слизистых оболочек (М. Behcet, Pelvitis, Prostatitis usw.), ревматические заболевания (ревматоидный артрит, остеоартрит и т.п.), септический шок и реперфузионный синдром (после инфаркта сердца, апоплексического удара).

Сверх этого брадикинин(рецепторная) система также участвует в
регулировании ангиогенеза (потенциал в качестве ингибитора ангиогенеза при
раке, а также дегенерации пятна на глазу) и B1R-нокаутные мыши защищены
от индукции избыточного веса благодаря особенно богатому жирами питанию
(Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Поэтому B1R-антагонисты
также пригодны для лечения ожирения.

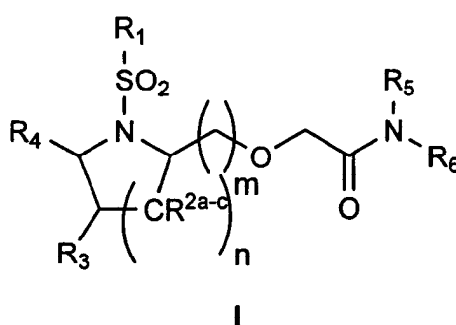
B1R-антагонисты в особенности пригодны для лечения боли, особенно
воспалительной боли и невропатической боли (Calixto et al., Br. J. Pharmacol
2004, 1-16), в данном случае особенно диабетической невропатии (Gabra et al.,
Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Далее они пригодны для лечения мигрени.

Однако при развитии B1R-модуляторов проблема заключается в том, что
человеческий и крысиный B1R-рецептор отличаются настолько сильно, что
многие соединения, которые являются хорошими B1R-модуляторами в
человеческом рецепторе, имеют только плохое или не имеют сродства к
рецептору крыс. Это значительно осложняет фармакологические исследования
на животных, так как многие исследования обычно проводят на крысах. Однако
если нет никакого действия на крысиный рецептор, то не могут быть
исследованы ни действие, ни побочное действие на крыс. Это уже привело к
тому, что были выращены трансгенные животные с человеческими B1-
рецепторами для фармакологических исследований на животных (Hess et al.,
Biol Chem. 2006; 387(2):195-201). Однако работа с трансгенными животными
является более дорогостоящей, чем работа с неизмененными животными. Так
как при разработке лекарственного средства, тем не менее, именно
длительные исследования токсичности на крысах относят к стандартным
исследованиям, а это в случае ошибочного действия на рецептор не имеет
смысла, то для разработки таких соединений не хватает важного, основного
инструмента для контрольного испытания безопасности. И поэтому существует
потребность в новых B1R-модуляторах, причем B1R-модуляторах, которые
связываются как с рецептором крыс, так и с человеческим рецептором,
которые представляют особые преимущества.

Поэтому задача настоящего изобретения заключалась в том, чтобы
предоставить в распоряжение новые соединения, которые особенно пригодны
в качестве фармакологических действующих веществ в лекарственных
средствах, преимущественно в лекарственных средствах для лечения
расстройств или заболеваний, которые, по меньшей мере, частично
передаются через B1R-рецепторы.

Эта задача решается благодаря замещенным сульфамидным производным
согласно изобретению.

Объектом изобретения являются замещенные сульфамидные производные
общей формулы I



в которой

n означает 0, 1, 2 или 3;

m означает 1 или 2;

R¹ означает арил или гетероарил;

R^{2a-c}, R³ и R⁴ означают H или со смежным остатком R^{2a-c}, R³ или R⁴ образуют
пяти- или шестичленное кольцо, которое может быть насыщенным или
ненасыщенным и однозамещенным или многократно замещенным и может
содержать гетероатомы из группы N или O,

R⁵ и R⁶ вместе образуют 4-8-членное кольцо, которое может быть насыщенным
или ненасыщенным, но не ароматическим, причем 4-8-членное кольцо может
быть конденсированным с ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 4-
10-членным кольцом, и 4-8-членное кольцо и/или приконденсированное 4-10

членное кольцо является замещенным основным остатком или конденсированным и может быть замещено другим основным остатком или остатками из группы C₁₋₆-алкил, C₁₋₃-алкилокси, C₃₋₈-циклоалкил, =O, аралкил или арил;

или R⁵ и R⁶ вместе образуют 4-8-членное кольцо, которое содержит дополнительный гетероатом из группы N или O и может быть замещено основным или не основным остатком и в случае, если основной или не основной заместитель не привязан через другой гетероатом N к 4-8-членному кольцу, этот другой гетероатом N дополнительно может быть замещен C₁₋₆-алкильной группой, арильной или аралкильной группой;

или

R⁵ означает H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, арил или аралкил и R⁶ означает арил или C₃₋₈-циклоалкил; или связанный C₁₋₃-алкильной цепью арильный остаток или C₃₋₈-циклоалкил, причем арильный остаток и C₃₋₈-циклоалкильное кольцо могут быть конденсированы с 5-10-членным, при необходимости включающим один или несколько гетероатомов, насыщенным или ненасыщенным кольцом, и арильное или C₃₋₈-циклоалкильное кольцо каждый раз замещено основным остатком или при необходимости происходит замещение основным остатком в мостиковой C₁₋₃-алкильной цепи,

или R⁵ означает H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, арил или аралкил и R⁶ C₄₋₈-гетероциклил; или означает связанный C₁₋₄-алкильной цепью C₄₋₈-гетероциклильный остаток, причем гетероциклильное кольцо в одном или двух кольцевых членах может быть замещено одним основным или не основным остатком,

или R⁵ и R⁶ независимо друг от друга означает H, аралкил или разветвленный или неразветвленный, при необходимости однозамещенный или многократно замещенный C₁₋₁₀-алкильный остаток, который содержит от одного до трех атомов азота, причем R⁵ и R⁶ не оба означают H,

или

R^5 означает H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, аралкил или арил и R^6 означает при необходимости связанный C_{1-4} -алкильной группой основной гетероарильный остаток, который может быть одно- или многократно замещенным, причем C_{1-4} -алкильная цепь может быть замещена основным остатком;

причем, поскольку не указано другое, приведенные выше остатки C_{1-6} -алкил, C_{1-3} -алкокси, аралкил, арил и гетероарил могут быть незамещенными, одно- или многократно замещенными и остаток C_{3-8} -циклоалкил может быть незамещенным или однозамещенным в одном или нескольких кольцевых членах,

в виде рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот.

Выражения „ C_{1-3} -алкил“, „ C_{1-6} -алкил“ и „ C_{1-10} -алкил“ в смысле этого изобретения охватывают ациклические насыщенные или ненасыщенные углеводородные остатки, которые могут быть разветвленными или с прямой цепью, а также незамещенными или однозамещенными или многократно замещенными, с от 1 до 3 C-атомами или от 1 до 6 C-атомами или от 1 до 10 C-атомами, т.е. C_{1-3} -алканилы, C_{2-3} -алкенилы и C_{2-3} -алкинилы или C_{1-6} -алканилы, C_{2-6} -алкенилы и C_{2-6} -алкинилы или C_{1-10} -алканилы, C_{2-10} -алкенилы и C_{2-10} -алкинилы. При этом алкенилы имеют, по меньшей мере, одну C-C-двойную связь и алкинилы по меньшей мере одну C-C-тройную связь. Предпочтительно алкил выбран из группы, которая включает метил, этил, n-пропил, 2-пропил, n-бутил, изо-бутил, втор.-бутил, трет.-бутил, n-пентил, изо-пентил, нео-пентил, гексил, гептанил, октанил, нонанил, децил, этиленил (винил), этинил, пропенил ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), пропинил ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), бутенил, бутинил, пентенил, пентинил, нексенил и гексинил. Особенно предпочтительны метил, этил, n-пропил и изо-пропил.

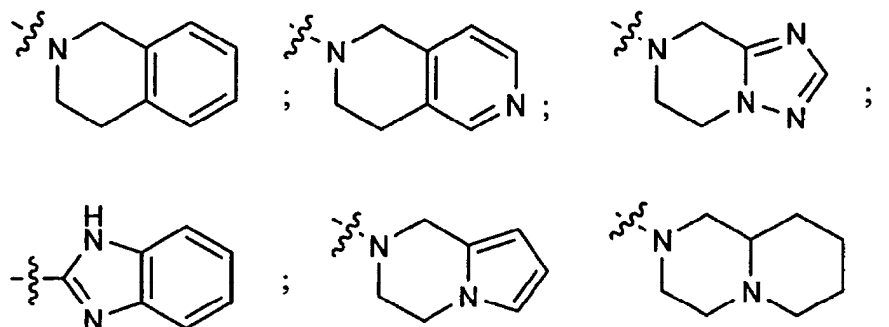
Выражение „циклоалкил“ или „ C_{3-8} -циклоалкил“ для целей этого изобретения означает циклические углеводороды с 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода,

причем углеводороды могут быть насыщенными или ненасыщенными (но не ароматическими), незамещенными или однозамещенными в одном или нескольких кольцевых членах. Предпочтительно C₃₋₈-циклоалкил выбран из группы, которая содержит циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

Выражение „гетероциклил“ означает в смысле этого изобретения моно- или полициклические органические остатки, в которых по меньшей мере один цикл 1 гетероатом или 2, 3, 4 или 5 подобных или различных гетероатомов, выбран(ы) из группы, состоящей из N, O и S. Каждый гетероциклильный остаток может быть незамещенным или однозамещенным в одном или нескольких кольцевых членах. Под насыщенным и ненасыщенным гетероциклилом понимают особенно моноциклические 5- или 6-членные соединения с по меньшей мере одним гетероатомом из группы N, O и S, причем к этим соединениям может быть приконденсирован другой 5- или 6-членный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический цикл, который равным образом может иметь по меньшей мере один гетероатом из группы N, O, и S. Примерами являются бензо- или пиридино-конденсированные аналоги указанных выше моноциклических 5- или 6-членных соединений.

Преимущественно насыщенный или ненасыщенный гетероциклильный остаток выбран из группы, включающей пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолинил, морфолинил, тетрагидропиранил, диоксанил, диоксоланил, индолинил, изоиндолинил,

соответственно



Если не указано другое, замещение может осуществляться гетроциклическим остатком в любом положении гетроциклического остатка.

Выражение "арил" в смысле этого изобретения означает ароматические углеводороды, в частности, фенилы и нафтилы. Арильные остатки могут также быть конденсированы с другими насыщенными, (частично) ненасыщенными или ароматическими циклическими системами. Каждый арильный остаток может быть незамещенным или однозамещенным, или многократно замещенным, причем арильные заместители могут быть подобными или различными и в любом и возможном положении арила. Предпочтительно арил выбран из группы, которая содержит фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, которые каждый раз могут быть незамещенными или одно- или многократно замещенными.

Выражение „гетероарил“ является равнозначным с „ароматический гетероцикл“ и означает 5-, 6- или 7-членный циклический ароматический остаток, который содержит по меньшей мере 1, при необходимости также 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, причем гетероатомы являются одинаковыми или различными и гетероцикл может быть незамещенным или одно- или многократно замещенным; в случае замещения в гетероцикле заместители могут быть одинаковыми или различными и находиться в любом и возможном положении гетероарила. Гетероцикл также может быть частью бициклической или полициклической системы, которая в таком случае в совокупности может быть более чем 7-членной, преимущественно до 14-членной.

Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Предпочтительно, если гетероарильный остаток выбран из группы, которая содержит пирролил, индолил, фурил (фуранил), бензофуранил, тиенил (тиофенил), бензотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензодиоксоланил, бензодиоксанил, фталазинил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксадиазолил, изоксазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, индазолил, пуринил, индолизинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, карбазолил, феназинил, фенотиазинил или оксадиазолил, причем связь с соединениями общей

структуры I может происходить через любой и возможный кольцевой член гетероарильного остатка. Особенно предпочтителен пиридил.

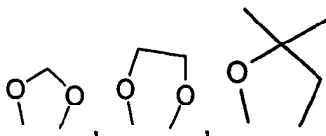
Выражение "связанный C₁₋₃-алкилом арил или гетероарил" для целей настоящего изобретения означает, что C₁₋₃-алкил и арил соответственно гетероарил имеют определенные выше значения и арильный соответственно гетероарильный остаток привязан C₁₋₃-алкильной группой к соединению общей структуры I. Особенно выгодным в смысле этого изобретения является фенил, бензил и фенэтил.

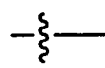
Выражение „аралкил“ означает замещенную арильной группой алкильную группу. Преимущественно аралкильная группа выбрана из группы, состоящей из бензила, фенилэтила и фенилпропила.

В связи с "алкилом" и „циклоалкилом“ под понятием "замещенный" в смысле этого изобретения понимают замещение водородного остатка посредством F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-алкила, NH-C₁₋₆-алкил-OH, C₁₋₆-алкила, N(C₁₋₆-алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкила, S-бензила, O-C₁₋₆-алкила, OH, O-C₁₋₆-алкил-OH, =O, O-бензила, C(=O)C₁₋₆-алкила, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-алкила или бензила, причем под многократно замещенными остатками следует понимать те остатки, которые или в различных или в одинаковых атомах замещены многократно, например, двукратно или троекратно, например, троекратно в одинаковом C-атоме, как в случае CF₃ или -CH₂CF₃ или в различных местах, как в случае -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Многократное замещение может происходить одинаковым или различными заместителями.

В связи с „насыщенным или ненасыщенным гетероциклилом“ под понятием "замещенный" понимают замещение водородного остатка в одном или нескольких кольцевых членах посредством F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-алкила, NH-C₁₋₆-алкил-OH, C₁₋₆-алкила, N(C₁₋₆-алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-OH)₂, пирролинила, пиперазинила, морфолинила, NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкила, S-бензила, O-C₁₋₆-алкила, OH, O-C₁₋₆-алкил-OH, =O, O-бензила, C(=O)C₁₋₆-алкила, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-алкила или бензила. В особенности привязанный к N-гетероатому водород может быть замещен C₁₋₆-алкильной группой.

Что касается "арила" и „гетероарила“ соответственно „ароматического
гетероциклила“ в смысле этого изобретения под "однозамещенным или
5 многократно замещенным" понимают однократное или многократное,
например, двукратное, троекратное или четырёхкратное замещение одного или
нескольких атомов водорода циклической системы посредством F, Cl, Br, I, CN,
NH₂, NH-C₁₋₆-алкила, NH- C₁₋₆-алкил-ОН, N(C₁₋₆алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-ОН)₂,
10 ,NHарила; N(арил)₂, N(C₁₋₆-алкил)арила, пирролинила, пиперазинила,
морфолинила NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкила, OH, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆алкил-ОН,
C(=O)C₁₋₆-алкила, NHSO₂C₁₋₆-алкила, NHCOC₁₋₆-алкила, CO₂H, CH₂SO₂-фенила,

15 CO₂-C₁₋₆-алкила, OCF₃, CF₃,  C₁₋₆-алкила, пирролидинил,
имидазолила, пиперидинила, морфолинила, бензилокси, фенокси, фенил,
20 пиридил, алкиларил, особенно бензил, тиенил или фурил; в одном или при
необходимости различных атомах, причем заместитель при необходимости в
свою очередь может быть замещен. Многократное замещение при этом
25 происходит одинаковым или различными заместителями. Для "арила" или
„гетероарила“ при этом предпочтительны заместители -F, -Cl, CF₃, CH₃ или
OCH₃.

30 В рамках настоящего изобретения используемый в формулах символ 
означает присоединение соответствующего остатка к соответствующей
35 вышестоящей общей структуре. Если этот символ в циклической или
полициклической, например, ароматической или аннелированно ароматической
группе расположен так, что конкретное присоединение к определенному
40 положению является не различимым, то это означает, что должно быть
совместно включено присоединение ко всем положениям циклической
соответственно полициклической группы.

45 Под понятием соли образованной физиологически совместимой кислотой в
смысле этого изобретения понимают соли соответствующего действующего
вещества с неорганическими соответственно органическими кислотами,
50

которые физиологически - особенно при применении человеком и/или
 млекопитающим животным – являются совместимыми. Особенно
 предпочтителен гидрохлорид. Примерами физиологически совместимых кислот
 являются : соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота,
 метансульфо кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, щавелевая
 кислота, янтарная кислота, винная кислота, миндальная кислота, фумаровая
 кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, лимонная кислота,
 глутаминовая кислота, 1,1-диоксо-1,2-дигидро λ^6 -бензо[d]изотиазол-3-он
 (сахариновая кислота), монометилсебаценовая кислота, 5-оксо-пролин, гексан-
 1-сульфо кислота, никотиновая кислота, 2-, 3- или 4-аминобензойная кислота,
 2,4,6-триметил-бензойная кислота, α -липоновая кислота, ацетилглицин,
 гиппуровая кислота, фосфорная кислота и/или аспарагиновая кислота.
 Особенно предпочтительны лимонная кислота и соляная кислота.

В смысле этого изобретения под основным остатком понимается группа,
 которая может вступать в реакцию при поглощении протонов. В особенности
 под этим понимается группа, которая содержит, по меньшей мере, один
 способный к протонированию азот.

Основной остаток особенно может означать содержащий по меньшей мере
 один атом азота в качестве гетероатома, при необходимости аннелированный,
 гетероцикл, причем гетероцикл при необходимости в одном или нескольких
 кольцевых членах однократно C_{1-6} -алкилом, O- C_{1-6} -алкилом, гетероциклил-, OH,
 F, Cl, Br, J, -CN, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ -алкил), $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, -NH(арил), -N(C_{1-3} -
 алкил)(арил), причем к этим аминогруппам привязанные арильные остатки
 однократно или многократно могут быть замещены посредством F, Cl, Br, CF_3 ,
 CN, OH или OMe. Примерами таких обозначенных как основные остатки
 гетероциклов являются пиперидин, пирролидин, азепан, азетидин, азокан,
 пиазин, пиридин, имидазол, имидазолидин, 1,2,4-триазол, диазепан,
 пиримидин, имидазолин, пиперазин, морфолин, хиназолин или хиноксалин).
 Другими основными остатками в смысле изобретения являются $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$,
 NHC_{1-6} -алкил, замещенный $N(C_{1-6}$ -алкилом) $_2$ арильный остаток, особенно фенил
 или нафтил, 5-7-членным, содержащий, по меньшей мере, один N-гетероатом
 гетероциклил, особенно пирролиндил, пипериндинил, 4-метилпиперидинил или

морфолинил, замещенный арильный или гетероарильный остаток, особенно фенил, нафтил, пиридинил. Все указанные выше основные остатки могут быть связаны мостиковой -O-, -NH-, -NH[(-CH₂)_p]-группой, -N(C₁₋₃-алкил)[(-CH₂)_p]-группой, -O-[(CH₂)_p]-группой, -O-[-(CH₂)_p-O]-группа, с каждым раз p = 1, 2 или 3, или C₁₋₃-алкильная группа со структурой общей формулы I. Если мостиковая цепь содержит концевой O- или N-атом, то он может быть привязан к основному остатку или к соединенной с основным остатком структуре.

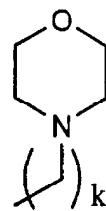
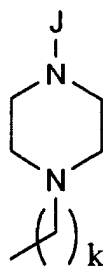
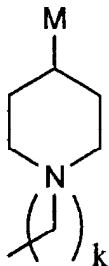
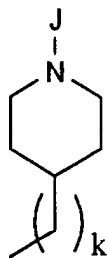
Мостиковые -(CH₂)_p-группы или C₁₋₃-алкильные цепи могут при необходимости быть замещены посредством =O, F, Cl, Br, J, -CN, фенила или пиридинила.

Другими примерами основных остатков в смысле настоящего изобретения являются C₁₋₆-алкилN(C₁₋₆-алкил)₂ или C₁₋₆-алкилNH(C₁₋₆-алкил). В случае, когда основной остаток конденсирован у из R⁵ и R⁶ образованного гетероцикла, то он может означать 6-членный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический, по меньшей мере, содержащий один N-гетероатом, гетероцикл, преимущественно означать пиридин или тиазол.

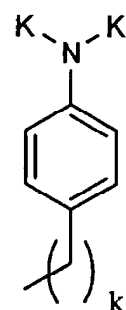
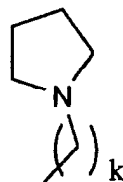
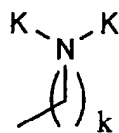
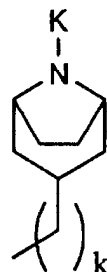
В особенности под основным остатком также понимают пиридиловый, пирролил, имидазолиловый, пиримидиниловый или пиразиниловый остаток, который каждый раз может быть соединен C₁₋₃-алкиловой цепью.

Другими примерами основных остатков являются группы с представленной в дальнейшем структурой:

5

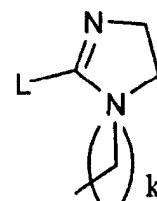
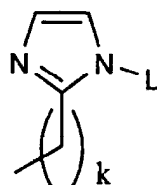
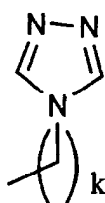
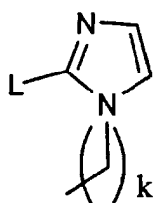


10



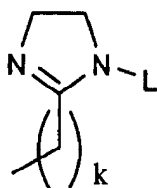
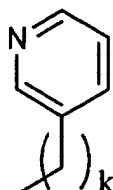
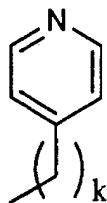
15

20



25

30



35

причем

k означает 0, 1 или 2

L означает H или C₁₋₆-алкил

40

K означает C₁₋₆-алкил

M означает C₁₋₆-алкил или N(CH₃)₂

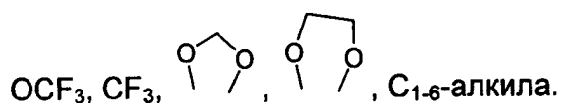
J означает 2-, 3- или 4-пиридил, фенил, пиперидил или C₁₋₆-алкил

45

Другие примеры и/или предпочтительные формы осуществления основных остатков следуют из последующих описаний предпочтительных согласно изобретению веществ.

50

Под не основным остатком понимается группа, которая не обладает никакими основными свойствами. В особенности под этим понимается группа, которая не содержит протонируемый азот. Примерами таких не основных остатков являются $-\text{CN}$, C_{1-6} -алкил, при необходимости замещенный посредством метокси или C_{1-3} -алкилокси; или арил, гетероарил, 3-7-членные, по меньшей мере, содержащие один атом кислорода или серы, гетероциклы, особенно тетрагидропиран или тиофен, каждый раз незамещенный или однократно или многократно замещенный. Другими примерами являются незамещенный или в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещенный C_{3-8} -циклоалкил. Указанные выше не основные группы могут быть связаны одной -O-, одной $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$ соответственно $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ группой, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ группой или мостиковой C_{1-3} -алкильной группой со структурой общей формулы I, причем $-(\text{CH}_2)_q-$ цепь соответственно алкильная цепь каждый раз может быть замещена посредством $=\text{O}$ и $q = 1, 2$ или 3 . Заместители не основных групп арил, гетероарил, 3-7-членный гетероцикл и C_{3-8} -циклоалкил преимущественно выбраны из F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , аралкила, SH, S- C_{1-6} -алкила, OH, O- C_{1-6} -алкила, O- C_{1-6} -алкил-OH, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -алкила, CO_2H , CH_2SO_2 -фенила, $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -алкила,



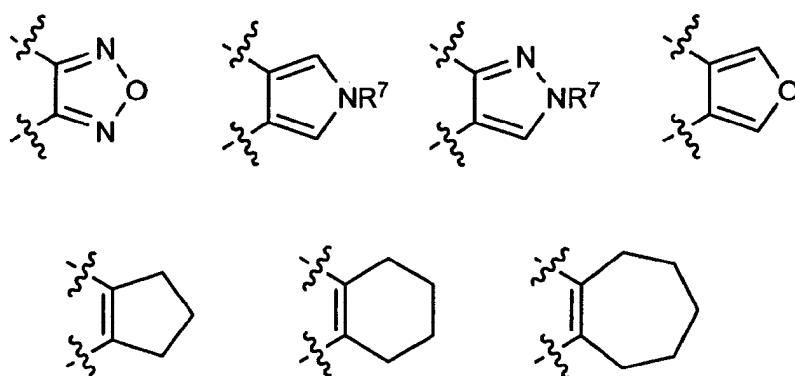
Предпочтительны остатки из группы арил, гетероарил, C_{3-8} -циклоалкил, каждый раз незамещенные или замещенные как описаны выше, которые могут быть связаны C_{1-3} -алкильной цепью со структурой общей формулы I, причем алкильная цепь может быть замещена посредством $=\text{O}$. Далее предпочтительны C_{1-6} -алкил, при необходимости замещенный посредством метокси; C_{1-3} -алкилокси.

В предпочтительной форме осуществления изобретения C_{4-8} -гетероциклил находится в связи с R^6 означает насыщенный или ненасыщенный, 4-8-членный циклический остаток, который в циклической системе может иметь 1, 2, 3, 4 или 5 одинаковых или различных гетероатомов, причем гетероатомы преимущественно выбраны из группы N, O и S и причем как связь гетероциклильного остатка к общей базовой структуре согласно формуле I так и

при необходимости имеющееся замещение основными или не основными группами может находиться в любом кольцевом члене. Преимущественно здесь C_{4-8} -гетероциклический остаток выбран из группы, состоящей из

В другой предпочтительной форме осуществления изобретения основной гетероарильный остаток связан с R^6 означает 5-10 членный, конденсированный или неконденсированный содержащий гетероатом остаток, который содержит, по меньшей мере, один атом азота как гетероатом и, причем как связь гетероарильного остатка к общей базовой структуре согласно формуле I соответственно связь гетероарильного остатка к мостиковой C_{1-4} -алкильной группе, так и при необходимости имеющееся замещение может находиться в любом кольцевом члене гетероарильного остатка. Преимущественно основной гетероарил представляет собой пироллил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, бензоимидазолил и хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил.

В другой предпочтительной форме осуществления изобретения находится в связи с R^6 к арильной группе приконденсированное 5-10 членное, ароматическое или ненасыщенное, при необходимости содержащее один или несколько гетероатомов кольцо означает кольцо, выбранное из группы:



причем R^7 означает H или C_{1-6} -алкил.

В другой предпочтительной форме осуществления изобретения находится в связи с R^6 к C_{3-8} -циклоалкильному кольцу приконденсированное 5-10-членное, насыщенное или ненасыщенное, при необходимости содержащее один или несколько гетероатомов кольцо, означает кольцо, которое выбрано из группы: фенил, пиридинил, циклопентан, циклогексан или циклогептан.

В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения означает к посредством R^5 и R^6 образованному 4-8 членному кольцу приконденсированное, ароматическое, ненасыщенное или насыщенное 4-10 членное кольцо означает кольцо, которое выбрано из группы, состоящей из: C_{4-10} -циклоалкана, C_{4-10} -циклоалкена или C_{6-10} -ароматов и 6-членных гетероароматов.

Предпочтительными в смысле этого изобретения являются замещенные сульфамидные производные общей формулы I, в которой R^1 означает фенил или бензотиофенил, особенно фенил, незамещенный или однократно или многократно замещенный посредством C_{1-3} -алкилокси, C_{1-6} -алкила, Cl, F, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, арила или гетероарила, каждый раз незамещенный или однократно или многократно замещенный.

В предпочтительной форме осуществления изобретения в согласно изобретению замещенных сульфамидных производных R^1 означает фенил, нафтил, индолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, пиролил, фуранил, тиофенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазотиазолил, карбазолил, дибензофуранил и дибензотиофенил, преимущественно, фенил, нафтил, бензотиофенил, бензоксадиазолил, тиофенил, пиридинил, имидазотиазолил, и дибензофуранил, особенно преимущественно означает фенил, нафтил, и бензотиофенил, причем все эти остатки могут быть незамещены или замещены однократно или многократно, преимущественно посредством C_{1-3} -алкилокси, C_{1-6} -алкил, Br, Cl, F, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, арил или гетероарил, каждый раз незамещены или замещены однократно или многократно.

В другой предпочтительной форме осуществления согласно изобретению замещенных сульфамидных производных R^1 означает фенил или нафтил, особенно фенил, при необходимости однократно или многократно замещенный метилом, метокси, CF_3 -, Cl, Br, и/или F.

Далее особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых R^1 означает фенил, замещенный в 4-положении арилом или гетероарилом и во 2, 3, 5 и/или 6-положении метилом, метокси, Cl или F, преимущественно во 2- и 6-положении замещенный метил.

Совершенно особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых R^1 означает 2,6-диметил-4-метоксифенил, 2,6-дихлор-4-трифторметилфенил, 2,6-диметил-4-бромфенил, 2,6-дихлор-4-бромфенил, 2,4,6-трихлорофенил, 2,4-дихлорофенил, 2,6-дихлорофенил, 2,3-дихлорофенил.

Предпочтительны также замещенные сульфамидные производные общей формулы I, в которой n 2, R^4 и R^{2b} означают H и R^3 и R^{2a} совместно образуют шестичленное ароматическое кольцо

или

n 1 и R^{2a} означают H и R^4 и R^3 совместно образуют шестичленное ароматическое кольцо.

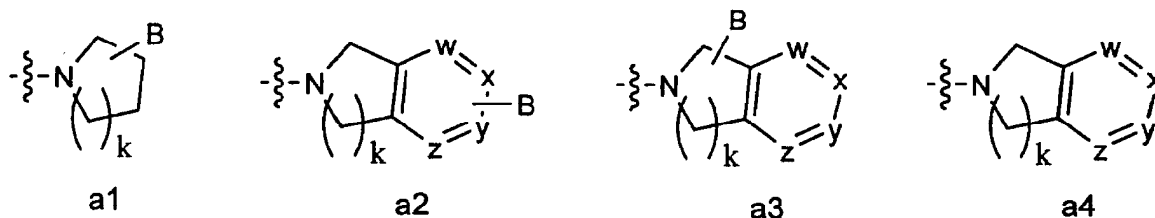
В другой предпочтительной форме осуществления согласно изобретению замещенных сульфамидных производных R^{2a-c} , R^3 и R^4 означают H или со смежным остатком R^{2a-c} , R^3 или R^4 образуют ароматическое кольцо, преимущественно бензеновую группу, которое при необходимости является однократно или многократно замещенным, преимущественно метилом, метокси, CF_3 -, Cl, Br и/или F. Особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых R^{2a-c} , R^3 и R^4 означают H.

В другой форме осуществления согласно изобретению замещенных сульфамидных производных в $(CR^{2a-c})_n$ -группе n означает 1 или 2, преимущественно 2.

В другой предпочтительной форме осуществления замещенных сульфамидных производных в общей формулы I относится $m = 1$.

В других предпочтительных формах осуществления настоящего изобретения образует:

а) группа NR^5R^6 в общей формуле I циклическую группу согласно формулам а1, а2, а3, или а4,



причем

$k = 0, 1, 2$, или 3, преимущественно означает 1 или 2, и

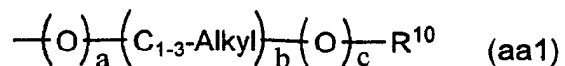
w, x, y и z независимо друг от друга представляют собой CH или N, при условии, что самое большее две из групп w, x, y и z одновременно

представляют собой N и что в циклической группе согласно формуле а4 по меньшей мере одна группа из w, x, y и z представляет собой N.

Преимущественно в формулах а1, а2, и а3 w, x, y , и z все являются CH или один из w, x, y , и z N и все другие CH.

В формулах а1, а2 и а3 B является основным остатком, преимущественно выбран из группы, состоящей из:

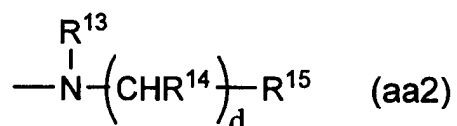
$-NR^8R^9$, причем R^8 и R^9 независимо друг от друга H или C_{1-6} -алкил могут представлять собой, и остатка с общей формулой аа1



В остатке aa1 a, b и c независимо друг от друга могут быть 0 или 1, при условии, что если b является равен 0, a и c не одновременно является 1; и мостиковый C₁₋₃-алкил может однократно быть замещен посредством =O.

R¹⁰ представляет собой 4-10-членную, ароматическую, ненасыщенную или насыщенную, моно- или полициклическую гетероциклическую группу, которая содержит 1, 2, 3 или 4 N-гетероатома и при необходимости может содержать O и/или S как другие гетероатомы, причем гетероциклическая группа является незамещенной или однократно замещенной в одном или нескольких кольцевых членах. Далее R¹⁰ может представлять с по меньшей мере одной -NR¹¹R¹²- группой или одним 5- или 6-членным, моноциклическим N-содержащим ароматическим, насыщенным или ненасыщенным, 1 или 2 N-гетероатома содержащим гетероциклом замещенную арильную группу, причем R¹¹ и R¹² независимо друг от друга представляют собой H или C₁₋₆-алкил, и арильная группа при необходимости может иметь еще другие заместители.

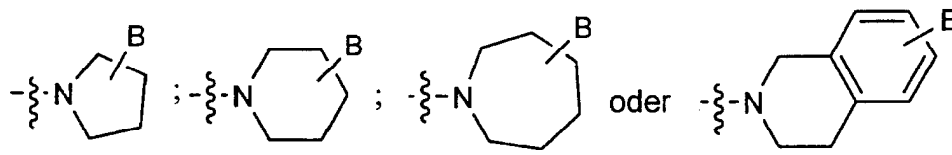
Далее R¹⁰ может представлять собой группу общей формулы aa2:



причем

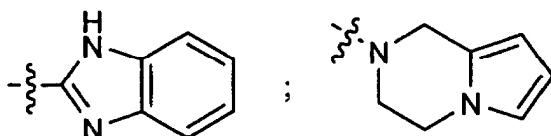
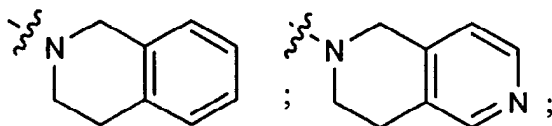
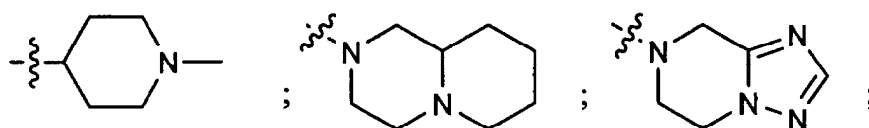
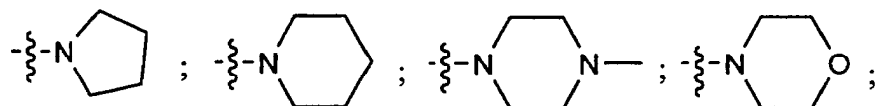
d является 1, 2, или 3, R¹³ может быть H или C₁₋₃-алкил, независимо для каждого звена цепи d R¹⁴ может быть H, или при необходимости замещенной арильной или N-гетероарильной группой, преимущественно фенил, нафтил или пиридинил, причем внутри благодаря d определенной алкильной цепи R¹⁴ может только один раз быть не H, и R¹⁵ представляет собой 5-7-членную, насыщенную или ненасыщенную, при необходимости в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 N-гетероатома и как другие гетероатомы может содержать O или S, преимущественно морфолинил, пиперидинил или 4-метилпиперазинил.

В предпочтительных формах осуществления изобретения посредством NR⁵R⁶-группы образованная циклическая группа выбрана из группы, состоящей из

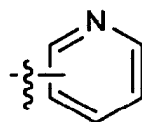


причем в 4-положении основным остатком В замещенный пиперидин особенно предпочтителен,

и основной остаток В выбран из группы, включающей: $\text{--N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, преимущественно $\text{--N}(\text{CH}_3)_2$; остаток с общей формулой (aa1), причем R^{10} выбран из группы, включающей:



причем эти остатки могут быть незамещенными или в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещенными, преимущественно C_{1-6} -алкилом, особенно метилом или этилом, F, Cl, или Br; или R^{10} представляет собой



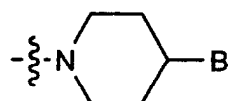
который может быть незамещенным, однократно или многократно замещенным, преимущественно C_{1-6} -алкилом, особенно метилом или этилом, F, Cl, Br, C_{1-6} -алкокси, особенно метокси, или фенилом; или

R^{10} означает фенил, который замещен посредством $-N(C_{1-3}\text{-алкил})_2$, преимущественно диметиламино или диэтиламино, или
 5 означает фенил, который замещен пирролидинином, имидазолинином, дигидроимидазолином, причем соединение может происходить у каждого из кольцевых членов фенила и заместителя,

или

10 R^{10} означает группу общей формулы (aa2), $d = 1$ или 2 является, R^{13} H или метил означает, R^{14} означает фенил или пиридинил, и R^{15} означает морфолинил или 4-метилпиперазинил.

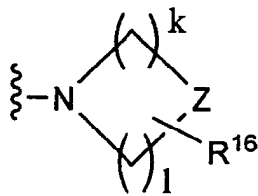
15 В другой форме осуществления согласно изобретению посредством NR^5R^6 -группы образованная циклическая группа



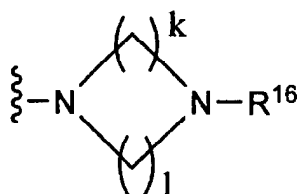
20 и основной остаток В означают группу с общей формулы (aa1); причем, i) $a = b = c = 0$, ii) $a = c = 0$ и $b = 1$, iii) $a = b = 0$ и $c = 1$ или iv) $a = b = 1$ и $c = 0$; или
 25 основной остаток В является группой с общей формулой (aa2), причем $d = 1$ или 2 , преимущественно 2 , значит и R^{14} представляет собой пиридинил, 30 преимущественно 3-пиридинил, и R^{15} является морфолинилом.

35 В других предпочтительных формах осуществления изобретения представляет собой:

40 б) группа NR^5R^6 в общей формуле I циклическую группу согласно одной из общих формул b1 или b2:



(b1)



(b2)

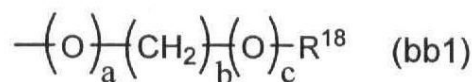
50 причем

k = 1 или 2, преимущественно 2,

l = 1, 2, или 3, преимущественно 2,

Z может быть NR¹⁷ или O и R¹⁷ является H или C₁₋₆-алкил,

и R¹⁶ представляет собой H или группу общей формулы bb1:



причем

a и c независимо друг от друга являются 0 или 1,

b = 0, 1, 2, или 3 значит, с указанием, что если является b = 0, тогда являются a

и c не одновременно 1, и причем в определенной благодаря b алкильной цепи

CH₂-звено цепи может быть заменено посредством C(=O),

R¹⁸ выбран из группы, состоящей из незамещенного, однократно или

многократно замещенного арила или гетероарила, причем гетероарил

содержит, по меньшей мере, один N-гетероатом, преимущественно 1, 2 или 3

N-гетероатома и может содержать O и S в качестве других гетероатомов;

насыщенный или ненасыщенный 5-7-членный гетероциклил, причем

гетероциклил содержит, по меньшей мере, один гетероатом выбран из группы

N, O и S, преимущественно 1 или 2 N-гетероатома, и при необходимости

однократно или у нескольких кольцевых членов однократно может быть

замещен; C₁₋₆-алкил, при необходимости однократно или многократно

замещенный; C₃₋₈-циклоалкил, при необходимости однократно или у нескольких

кольцевых членов однократно замещенный;

и кроме случаев, когда i) c = 1 или ii) b = c = 0 и a = 1 является, R¹⁸ также может

быть выбран из группы, состоящей из -CN и NR¹⁹R²⁰, причем R¹⁹ и R²⁰

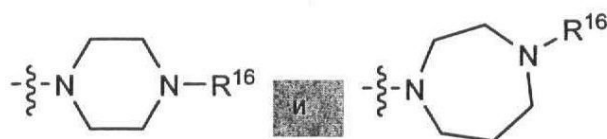
независимо друг от друга могут быть H или C₁₋₆-алкил, но не одновременно

означать H.

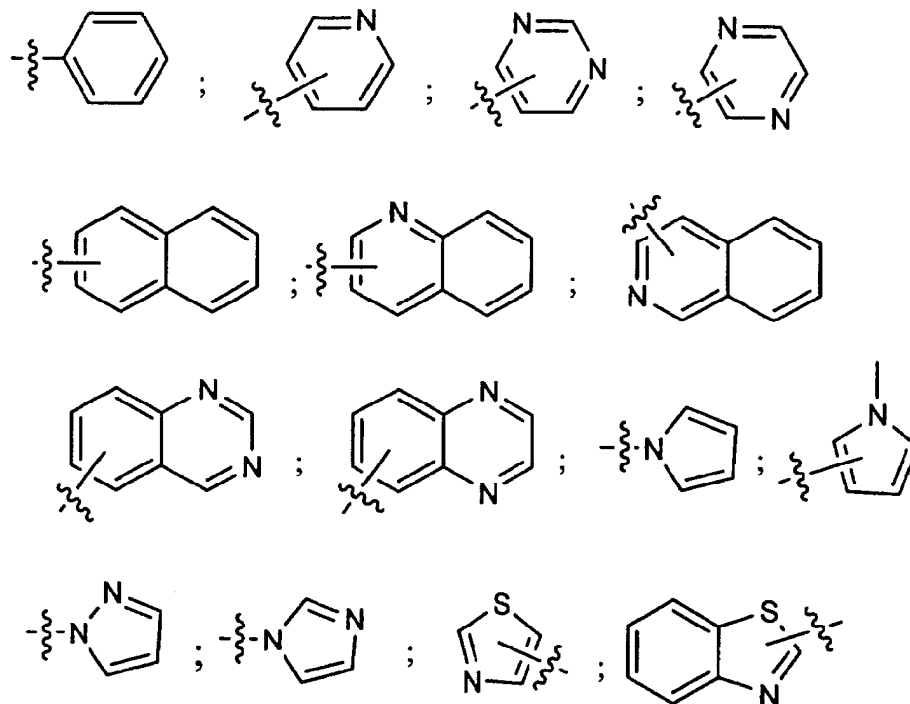
В предпочтительных формах осуществления настоящего изобретения

образованная посредством NR⁵R⁶-группы кольцевая группа выбрана из группы,

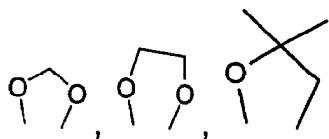
состоящей из:



причем R^{16} представляет собой группу общей формулы bb1 и в формуле bb1 (i) $a = 0$, $b = 1, 2$ или 3 и $c = 0$ или (ii) $a = 0$, $b = 1, 2$, или 3 и $c = 0$ значит. В формуле bb1 R^{18} преимущественно выбран из группы, состоящей из:

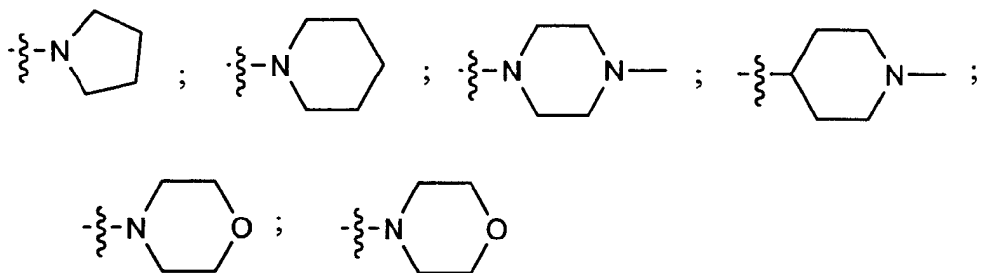


причем эти группы могут быть незамещенными, однократно или многократно замещенными, преимущественно C_{1-3} -алкилом, особенно метилом и/или этилом; C_{1-3} -алкокси, особенно метокси; F, Cl, Br, I; -CN; CF_3 ; $N(C_{1-3}\text{-алкил})_2$, $NH(C_{1-3}\text{-алкил})$, $N(C_{1-3}\text{-алкил})(\text{арил})$, особенно $N(C_{1-3}\text{-алкил})(\text{фенил или фенэтил})$, причем фенил соответственно фенэтил однократно или многократно может быть замещен; бензил или



и причем все эти заместители равным образом могут быть однократно или многократно замещены, преимущественно с помощью F, Cl, Br, -CN, $-CF_3$, C_{1-3} -алкил; пирролидинил, пиперидинил, 4-метилпиперидинил или морфолинил.

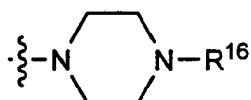
Кроме того, может представлять собой R^{18} гетероциклил, который выбран из группы, состоящей из:



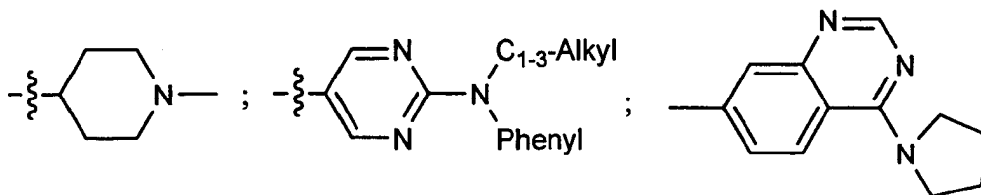
причем эти гетероциклические группы могут быть однократно замещены в одном или нескольких кольцевых членах.

Альтернативно R^{18} может представлять собой циклопентил, циклогексил, при необходимости в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещенный, или C_{1-3} -алкил, при необходимости однократно или многократно замещенный.

В других предпочтительных формах осуществления изобретения образованная посредством NR^5R^6 -группы циклическая группа является



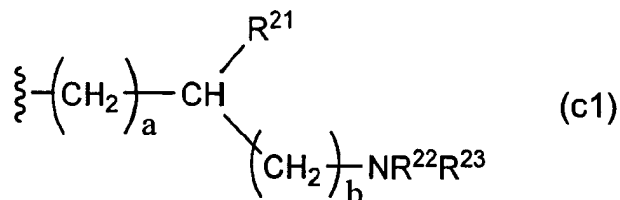
и R^{16} представляет собой группу согласно приведенной выше общей формуле bb1, в которой $a = c = 0$ и $b = 0, 1$ или 2 значит и R^{18} выбран из



в которой фенильная группа может быть замещена, преимущественно однократно замещена с помощью F, Cl, или Br, особенно F, преимущественно в 4-положении,

В других предпочтительных формах осуществления соединений согласно изобретению:

с) в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} -алкила, при необходимости однократно или многократно замещенного, и R^6 выбран из группы представленных в дальнейшем общих формул c1 и c2:



причем в формуле с1 значит следующее:

$a = 0, 1, \text{ или } 2;$

$b = 0, 1, 2, \text{ или } 3;$

R^{21} является незамещенной или замещенной арильной группой,

преимущественно фенил, или нафтил, оба замещенные или незамещенные,

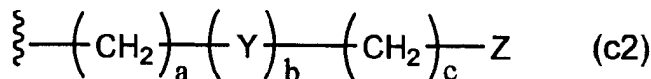
R^{22} и R^{23} независимо друг от друга представляют собой -H или C_{1-6} -алкил или

- $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ -группа вместе представляют собой, по меньшей мере, один N-

гетероатом содержащий 5-, 6-, или 7-членный, насыщенный или ненасыщенный

гетероцикл, который при необходимости однократно или в нескольких

кольцевых членах может быть однократно замещен;



причем в формуле с2 значит следующее:

$a = 0, 1, 2 \text{ или } 3;$

$b = 0$ или 1 , с указанием, что если $b = 0$ также $c = 0$ значит;

$c = 0, 1, 2, \text{ или } 3$

Y означает арил или гетероарил, преимущественно содержащий N-гетероатом

5- или 6-членный гетероарил, при необходимости замещенный; C_{3-8} -

циклоалкил, преимущественно C_{5-6} -циклоалкил;

и

Z представляет насыщенную, ненасыщенную или ароматическую, при

необходимости замещенную гетероциклическую группу, которая содержит, по

меньшей мере, один N-гетероатом и как другие гетероатомы может содержать

O и/или S; или Z представляет $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ -группу, причем R^{24} и R^{25} независимо

друг от друга H, C_{1-6} -алкил или $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_d-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, с $d = 1$ или 2 , R^{26} и R^{27}

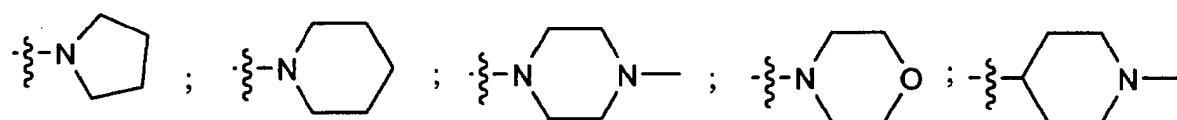
независимо друг от друга H или C_{1-6} -алкил, или $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ образуют 5-, 6- или 7-

членный, преимущественно насыщенный, гетероцикл;

В других предпочтительных формах осуществления веществ согласно изобретению в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 выбран из группы, состоящей из H и метила, этила, пропила и изопропил, при необходимости

R^6 является группой согласно представленной выше общей формуле с1, в которой: R^{21} является фенилом или нафтильной группой, которая может быть замещена

однократно или многократно, и преимущественно незамещена или замещена посредством F, Cl, Br, I, CN, C_{1-3} -алкил, является преимущественно метилом или этилом,

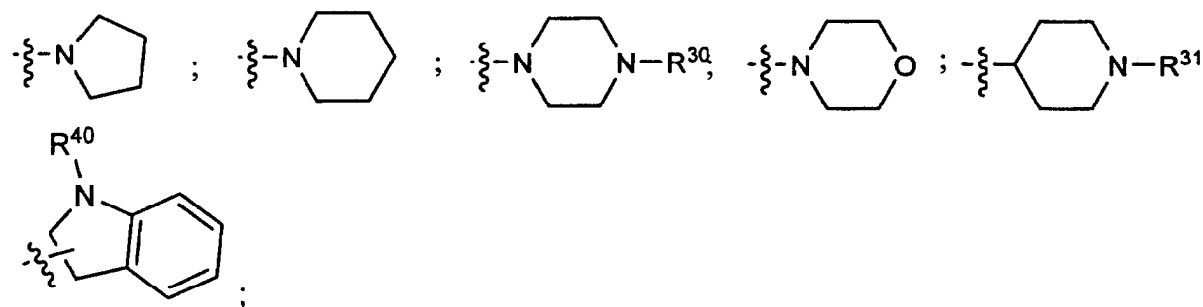


причем эти N-гетероциклы могут быть незамещенными, или однократно замещенными в одном или нескольких кольцевых членах, или

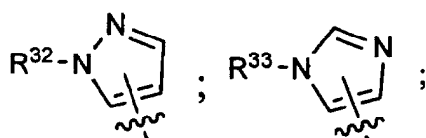
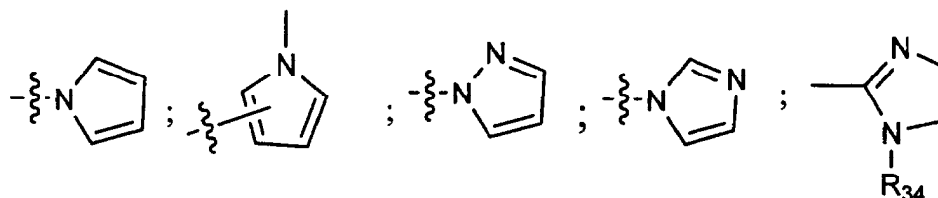
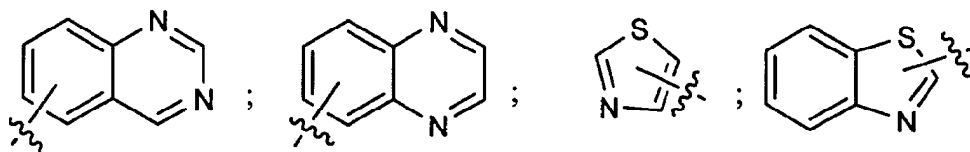
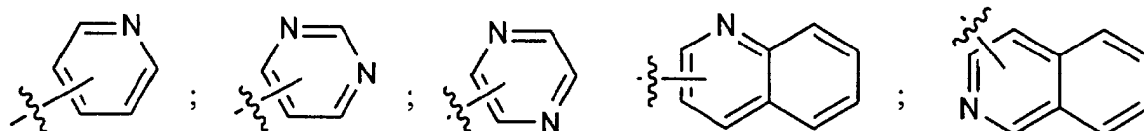
R^6 представляет группу приведенной выше общей формулы с2, в которой Y представляет фенил, нафтил, бензооксадиазол, циклопентил, циклогексил, или циклогептил, все при необходимости в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещены, и

Z выбран из группы, состоящей из:

$N(C_{1-3}\text{-алкил})_2$;

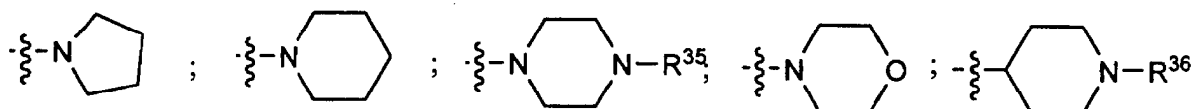


причем эти остатки в одном или нескольких кольцевых членах могут быть однократно замещены, и R^{30} , R^{31} и R^{40} могут представлять собой H, метил, этил, пропил, или изопропил, при необходимости однократно или многократно замещенный, или Z выбран из группы, состоящей из:



причем R^{32} , R^{33} и R^{34} выбраны из H, метила, этила, пропила и изопропила, при необходимости однократно или многократно замещенный, и N-гетероциклы при необходимости могут быть однократно замещены в одном или нескольких кольцевых членах;

или Z представляет собой $NR^{24}R^{25}$ -группу, в которой R^{24} и R^{25} независимо друг от друга представляют собой метил, этил, пропил или изопропил или Z представляет $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{26}R^{27}$ -группу, причем d является 1 или 2 и $NR^{26}R^{27}$ вместе гетероцикл, выбранный из



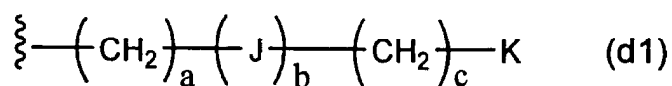
причем кольцевые члены этих остатков в одном или нескольких кольцевых членах могут быть однократно замещены, и R^{35} и R^{36} могут представлять собой метил, этил, пропил, или изопропил, при необходимости однократно или многократно замещенный.

В других предпочтительных формах осуществления изобретения в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, преимущественно метила, и R^6 представляет собой группу согласно общей формулы c2, в которой значит $a = 1$ или 2, $b = 1$ и

c = 0, Y представляет фенил или циклогексил и Z представляет пирролидинил или дигидроимидазолил.

В других предпочтительных формах осуществления соединений согласно изобретению:

d) в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} -алкила, при необходимости однократно или многократно замещенного, C_{3-8} -циклоалкил, при необходимости в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещенный. R^6 выбран из группы общей формулы d1



причем в формуле d1 значит следующее:

a = 0, 1, 2, 3 или 4;

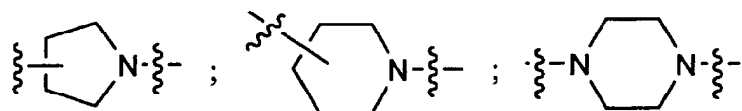
b = 0 или 1, с указанием, что если b = 0 также c = 0 значит;

c = 0, 1, 2 или 3;

J представляет, по меньшей мере, содержащий один N-гетероатом, преимущественно насыщенный или ненасыщенный 4-7-членный гетероцикл, который при необходимости может быть замещен в одном или нескольких кольцевых членах однократно и

K представляет H или при необходимости замещенную арильную или гетероарильную группу.

В других предпочтительных формах осуществления соединений согласно изобретению в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 выбран из группы, состоящей из H и метила, этила, пропила и изопропила, при необходимости однократно или многократно замещенный, и R^6 представляет собой группу согласно приведенной выше общей формуле d1, причем J выбран из группы:



и K выбран из группы, состоящей из H, фенила, нафтила, пиридинила, все при необходимости однократно или многократно замещены.

В других предпочтительных формах осуществления соединений согласно изобретению являются:

е) в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 и R^6 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H; C_{1-6} -алкил; аралкил; и $-(CH_2)_rNR^{28}R^{29}$, с $r = 1-6$ и причем R^{28} и R^{29} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-3} -алкила.

В других предпочтительных формах осуществления согласно изобретению в группе NR^5R^6 из общей формулы I:

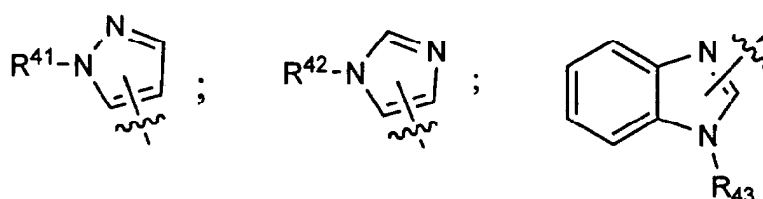
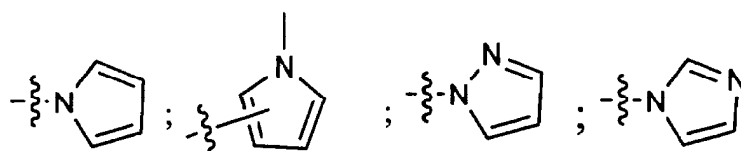
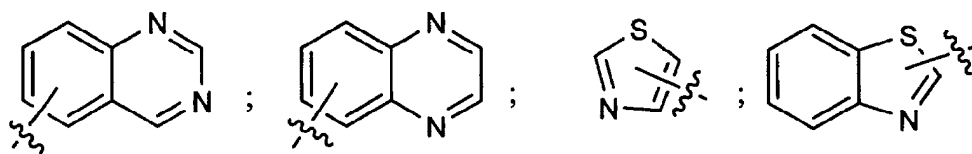
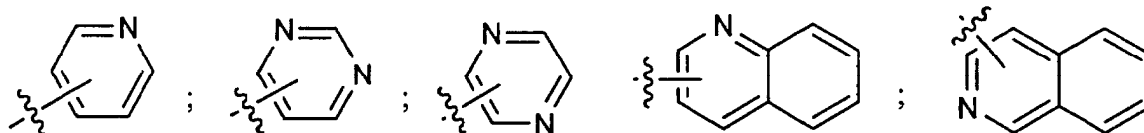
R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} -алкила, $-(CH_2)_rNR^{28}R^{29}$, с $r = 1-3$ и причем R^{28} и R^{29} могут быть C_{1-3} -алкилом, и R^6 является $-(CH_2)_rNR^{28}R^{29}$, с $r = 1-3$ и причем R^{28} и R^{29} могут быть C_{1-3} -алкил, или R^6 представляет собой замещенную $N(C_{1-3}\text{-алкил})(\text{арил})$ ной группой C_{1-3} -алкильную группу, причем арильная группа может быть замещена и арил преимущественно означает фенил или нафтил.

В других предпочтительных формах осуществления соединений согласно изобретению:

ф) в группе NR^5R^6 из общей формулы I R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} -алкила, арила и аралкила, и R^6 является группой типа $-(C_{1-4}\text{-алкил})_sX$, с $s = 0$ или 1, причем группа X является содержащей, по меньшей мере, один N-гетероатом гетероарильной группой, которая при необходимости является однократно или многократно замещенной и причем в C_{1-4} -алкильной группе один H-атом может быть замещен посредством 5- или 6-членной, насыщенной, содержащей, по меньшей мере, один N-гетероатом гетероциклической группой, которая наряду с N может содержать еще O и/или S как гетероатом.

В других предпочтительных формах осуществления согласно изобретению в группе NR^5R^6 из общей формулы I:

R^5 представляет H, метил, этил, пропил, изопропил, фенил или бензил и R^6 группу типа $(C_{1-3}\text{-алкил})_sX$, с $s = 0$ или 1, причем C_{1-3} -алкильная группа может быть замещена пирролидином, пиперидином, пиперазином или морфолинильной группой и остаток X выбран из группы, состоящей из:



причем R^{41} , R^{42} и R^{43} выбраны из H, метила, этила, пропила и изопропила, при необходимости однократно или многократно замещенного, и N-гетероарилы при необходимости могут быть однократно или многократно замещены.

В других предпочтительных формах осуществления согласно настоящему изобретению в соединениях согласно общей формуле I значит, что:

n означает 0, 1, 2 или 3;

m означает 1 или 2;

R^1 означает арил или гетероарил, незамещенный или однократно или многократно замещенный;

R^{2a-c} , R^3 и R^4 означают H или образуют со смежным остатком R^{2a-c} , R^3 или R^4 пяти- или шестичленное кольцо, которое может быть насыщенным или ненасыщенным и однозамещенным или многократно замещенным и может содержать гетероатомы из группы N или O,

5 R^5 и R^6 вместе образуют 4-8-членное кольцо, которое может быть насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим, замещенным основным остатком или конденсированным и может быть замещено другим основным остатком или остатками из группы C_{1-6} -алкил, C_{1-3} -алкилокси, C_{3-8} -циклоалкил или при необходимости замещенным фенилом;

10 или R^5 и R^6 вместе образуют 4-8-членное кольцо, которое содержит другой гетероатом из группы N или O и может быть замещено основным или не основным остатком,

15 или R^5 означает H или C_{1-5} -алкил и R^6 означает арил или C_{3-8} -циклоалкил; или связанный C_{1-3} -алкильной цепью арильный остаток, причем арильное или C_{3-8} -циклоалкильное кольцо каждый раз замещено основным остатком или при
20 необходимости происходит основное замещение в мостиковой C_{1-3} -алкильной цепи,

25 или R^5 означает H или C_{1-5} -алкил и R^6 означает C_{4-8} -гетероциклил; или связанный C_{1-3} -алкильной цепью C_{4-8} -гетероциклильный остаток, причем гетероциклильное кольцо замещено основным остатком или не основным
30 остатком,

или

35 R^5 и R^6 независимо друг от друга означает H или разветвленный или неразветвленный C_{1-10} -алкильный остаток, который содержит от одного до трех атомов азота, причем R^5 и R^6 не оба означают H,
40

в виде рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований
45 и/или солей физиологически совместимых кислот,

причем преимущественно:

замещенный арильный или гетероарильный остаток замещен посредством F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-алкил, NH-C₁₋₆-алкил-OH, N(C₁₋₆-алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкил, OH, O-C₁₋₆-алкил, O-C₁₋₆-алкил-OH, C(=O)C₁₋₆-алкил,

CO₂H, CH₂SO₂-фенил, CO₂-C₁₋₆-алкил, OCF₃, CF₃, , , C₁₋₆-алкил, фенокси, фенил, пиридил, тиенил или фурил,

замещенный циклоалкильный остаток или алкильный остаток замещен посредством F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-алкил, NH-C₁₋₆-алкил-OH, C₁₋₆-алкил, N(C₁₋₆-алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкил, S-бензил, O-C₁₋₆-алкил, OH, O-C₁₋₆-алкил-OH, =O, O-бензил, C(=O)C₁₋₆-алкил, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-алкил или бензил,

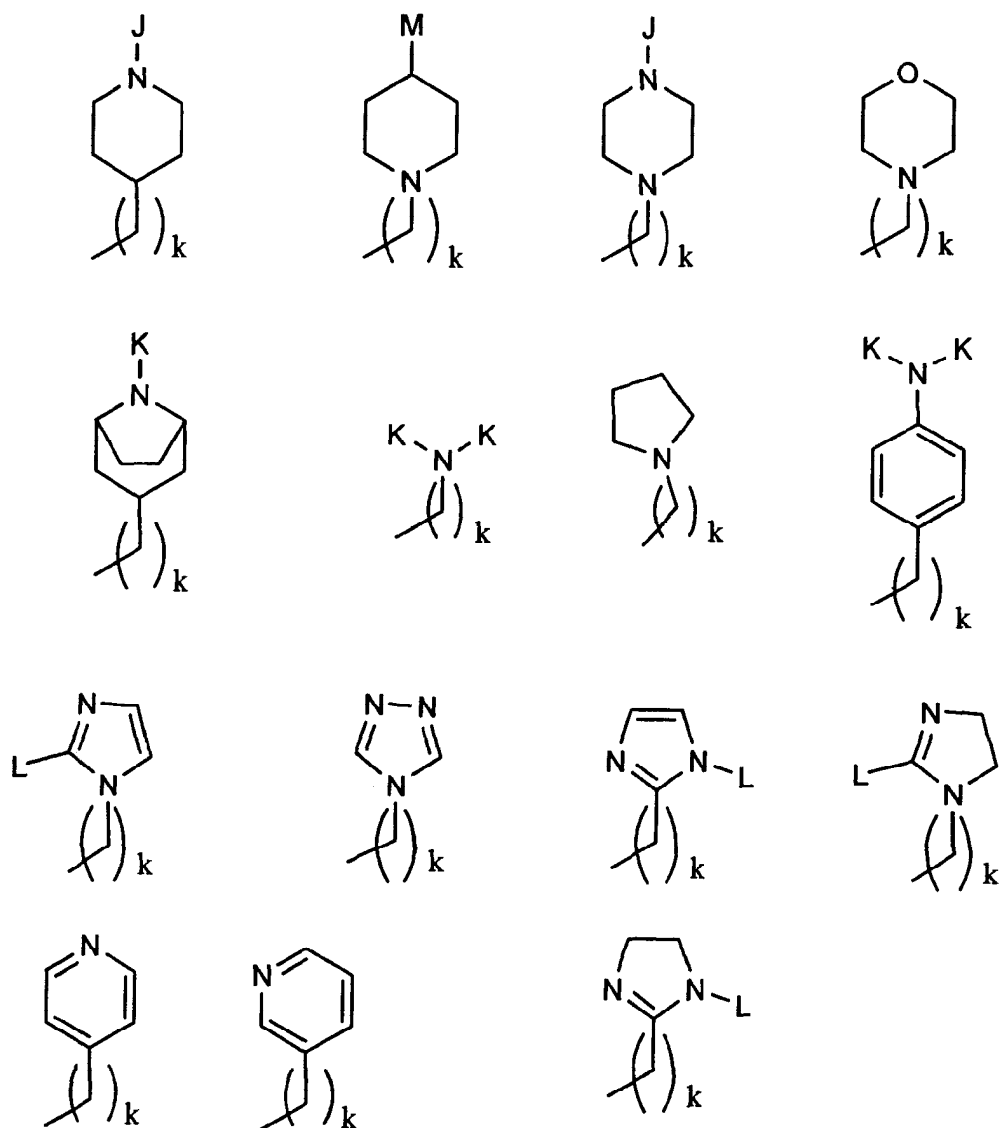
основной остаток преимущественно означает пиперидин, пирролидин, азепан, азетидин, азокан, пиридин, имидазол, имидазолидин, 1,2,4-триазол, диазепан, пиримидин, имидазолин, пиперазин, N(C₁₋₆-алкил)₂, NHC₁₋₆-алкил, посредством N(C₁₋₆-алкил)₂ замещенный арильный остаток; причем эти остатки все могут быть связаны C₁₋₃-алкильной группой со структурой общей формулы I, C₁₋₃-алкильная цепь при необходимости замещена с помощью =O и остальные остатки со своей стороны могут быть замещены C₁₋₆-алкилом; C₁₋₆-алкилN(C₁₋₆-алкил)₂ или C₁₋₆-алкилNH(C₁₋₆-алкил),

и не основной остаток преимущественно означает арил, гетероарил, каждый раз незамещенный или однократно или многократно замещенный посредством F, Cl, Br, I, CN, , NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкил, OH, O-C₁₋₆-алкил, O-C₁₋₆-алкил-OH,

C(=O)C₁₋₆-алкил, CO₂H, CH₂SO₂-фенил, CO₂-C₁₋₆-алкил, OCF₃, CF₃, ,

, C₁₋₆-алкил; которые могут быть связаны C₁₋₃-алкильной цепью со структурой общей формулы I, причем алкильная цепь может быть замещена посредством =O; C₁₋₆-алкил, при необходимости замещенный с помощью метокси или C₁₋₃-алкилокси; или C₃₋₈-циклоалкила.

Далее предпочтительными в смысле этого изобретения являются замещенные
 сульфамидные производные общей формулы I, в которой R⁵ и R⁶ вместе
 образуют 4-8-членное кольцо, которое может быть насыщенным или
 ненасыщенным, но не ароматическим, и замещено основным остатком из
 группы



причем

k означает 0, 1 или 2

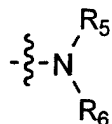
L означает H или C₁₋₆-алкил

K означает C₁₋₆-алкил

M означает C₁₋₆-алкил или N(CH₃)₂

J означает 2-, 3- или 4-пиридил, фенил, пиперидил или C₁₋₆-алкил.

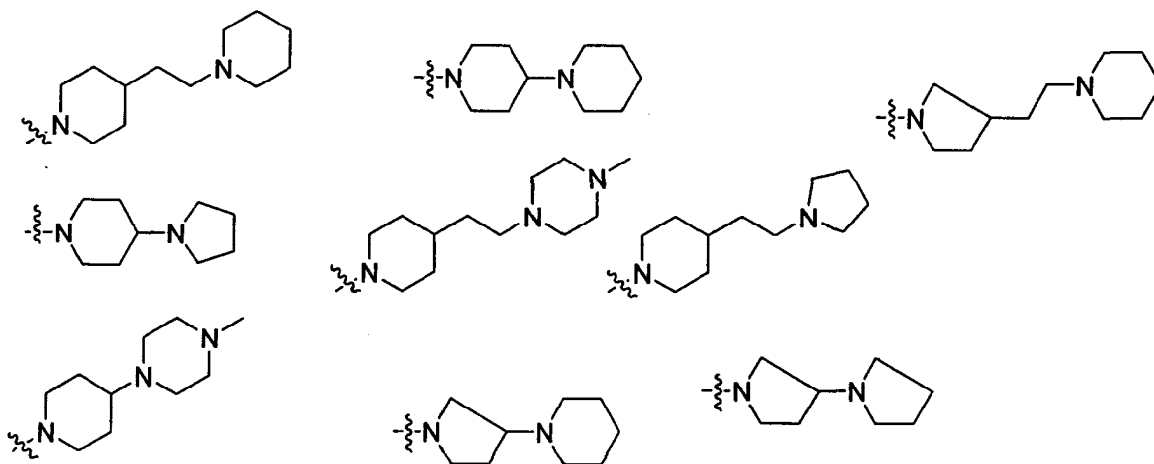
Особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых группа



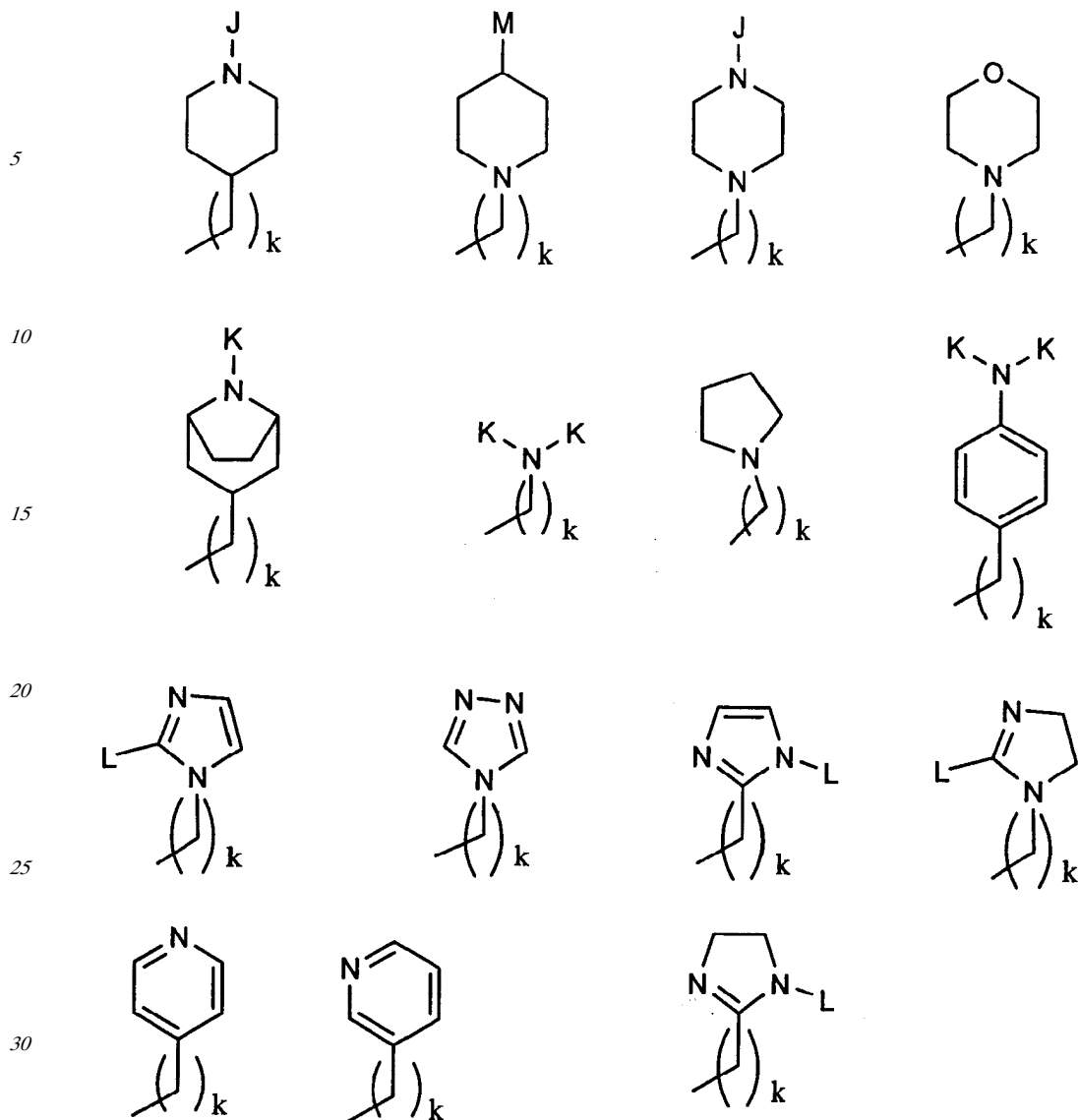
означает пиперидин, пирролидин или азепан, замещенный с помощью при необходимости связанным C₁₋₃-алкилом пиперидина, пирролидин, азепан, пиперазин или диазепан, незамещенный или однократно замещенный метилом или этилом, с указанием, что связывание происходит между двумя C-атомами или одним C- и одним N-атомом, но не между двумя N-атомами;

особенно

означает остаток из группы



Предпочтительны также замещенные сульфамидные производные общей формулы I, в которой R⁵ и R⁶ вместе образуют 4-8-членное кольцо, которое содержит другой гетероатом из группы N или O и может быть замещено основным остатком из группы



35 причем

к означает 0, 1 или 2

Л означает Н или C₁₋₆-алкил

40 К означает C₁₋₆-алкил

М означает C₁₋₆-алкил или N(CH₃)₂

Ј означает 2-, 3- или 4-пиридил, фенил, пиперидил или C₁₋₆-алкил

45

или не основным остатком из группы арил, гетероарил, каждый раз

незамещенным или однократно или многократно замещенным с помощью F, Cl,

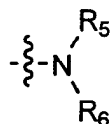
Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, незамещенным или однократно

50

замещенным посредством F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-алкила; которые могут

быть связаны C₁₋₃-алкильной цепью со структурой общей формулы I, причем алкильная цепь может быть замещена посредством =O; C₁₋₆-алкил или C₁₋₃-алкилокси.

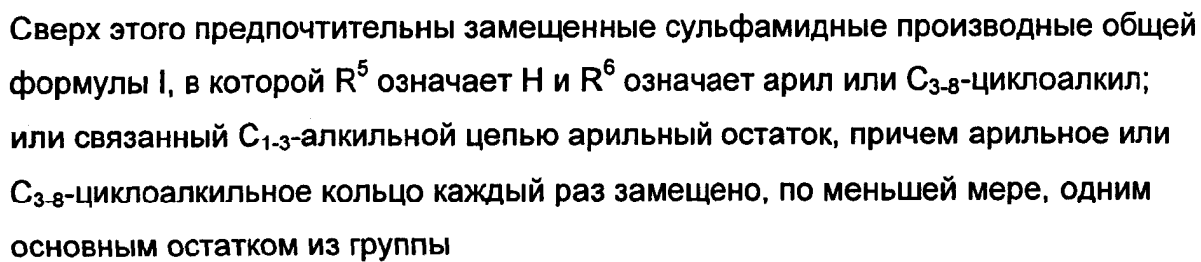
Особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых группа

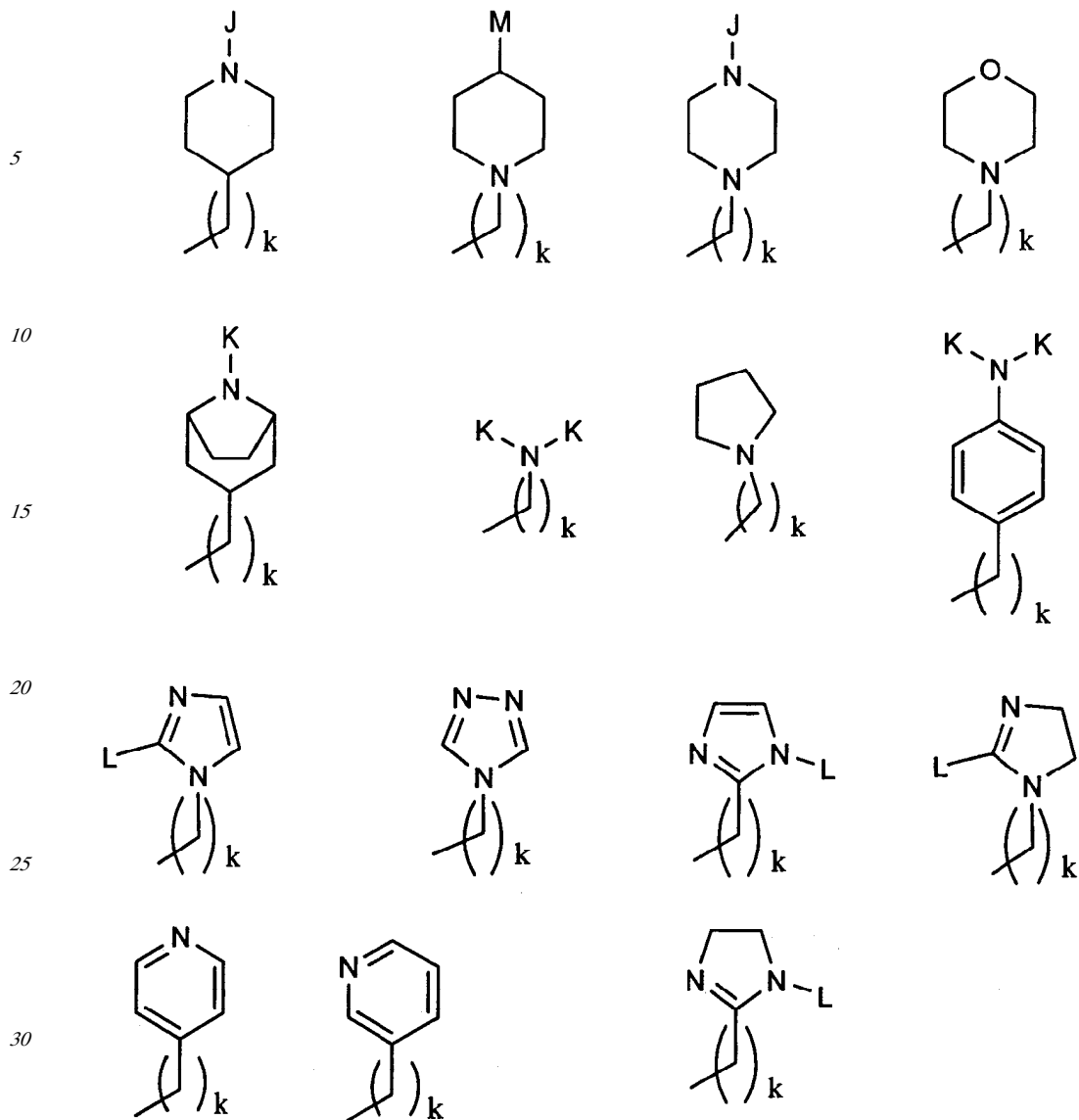


означает пиперазин или diaзепан, замещенный посредством при необходимости связанным C₁₋₃-алкилом фенила, незамещенного или

однократно или многократно замещенного с помощью , метила, метокси, F, Cl, Br, CF₃ или CN; (CH₂)₂OCH₃; замещенный посредством при необходимости связанного C₁₋₃-алкилом циклогексила или цикlopентила; пирролидин, пиперазин, пиперидин, незамещенный или однократно замещенный с помощью метила или этила, каждый раз связанного C₁₋₃-алкильной группой; или пирролидин, пиперазин, пиперидин, незамещенный или однократно замещенный метилом или этилом, с указанием, что связывание происходит между двумя C-атомами или одним C- и одним N-атомом, но не между двумя N-атомами; или с (CH₂)_aN(CH₃)₂ с a = 2, 3; ,

особенно означает остаток из группы





причем

k означает 0, 1 или 2

L означает H или C_{1-6} -алкил

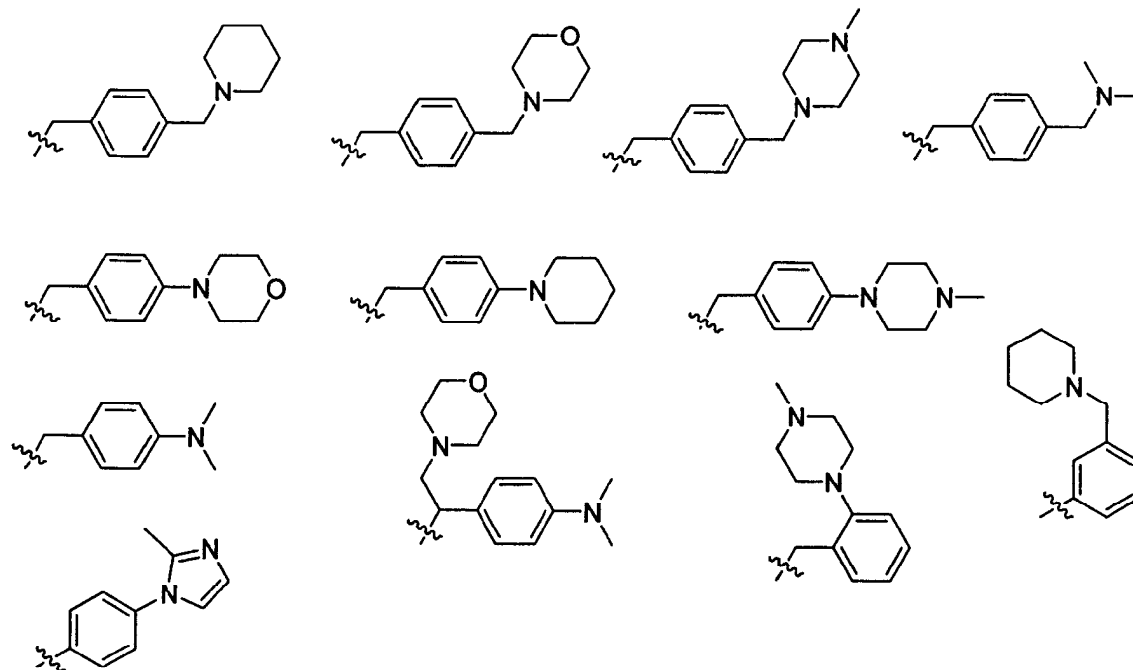
K означает C_{1-6} -алкил

M означает C_{1-6} -алкил или $N(CH_3)_2$

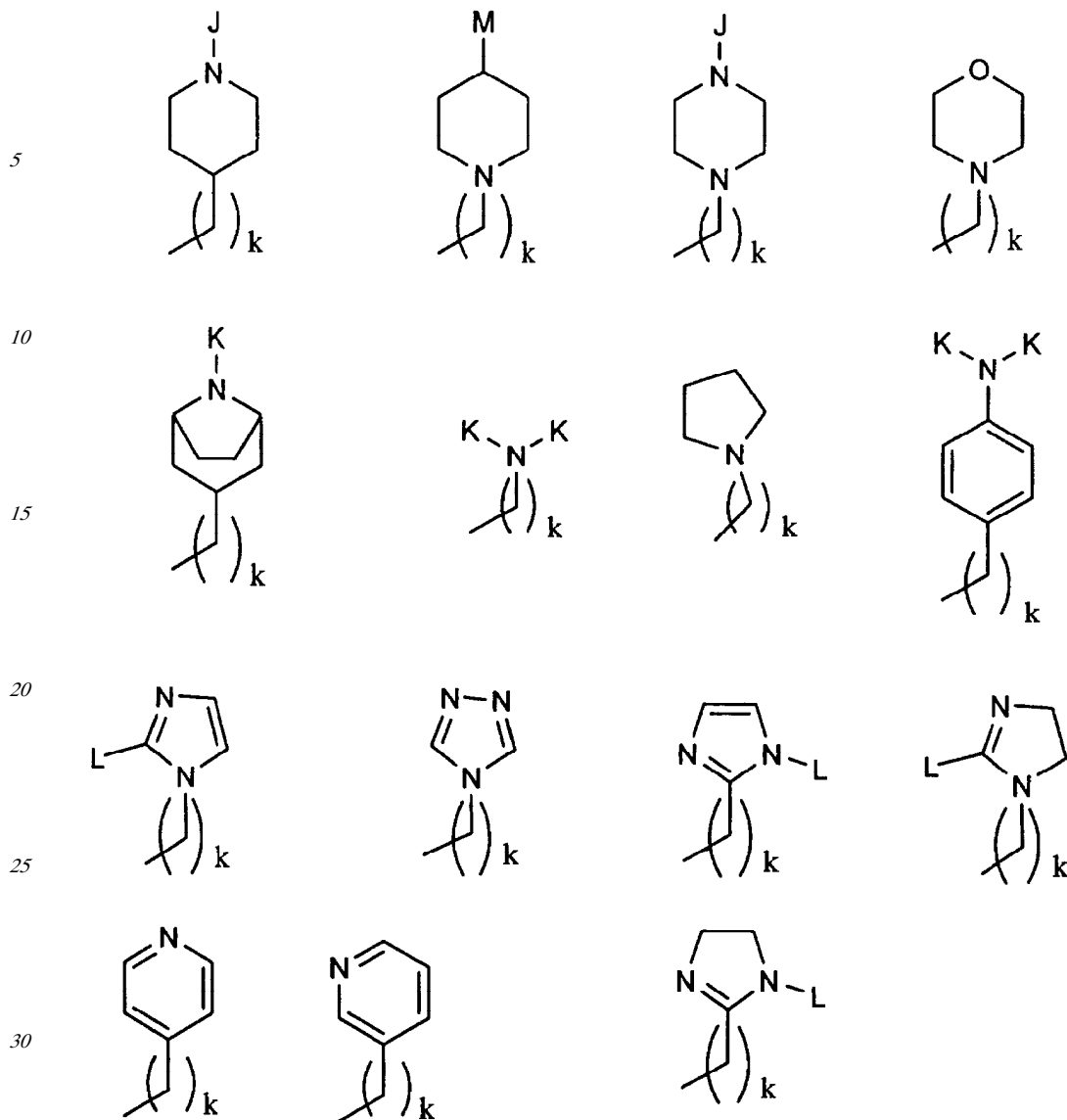
J означает 2-, 3- или 4-пиридил, фенил, пиперидил или C_{1-6} -алкил.

Особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные общей формулы I, в которой R^5 означает H или CH_3 и R^6 бензил или фенэтил замещенный посредством пирролидин, пиперазин, морфолин или пиперидин, причем эти остатки со своей стороны являются незамещенными или однократно замещенными метилом или этилом и при необходимости связаны

С₁₋₃-алкильной цепью, причем бензиловый или фенэтиловый остаток при необходимости замещен другим основным остатком,

особенно R^6 

Предпочтительны также замещенные сульфамидные производные, в которых R⁵ означает H или C₁₋₅-алкил и R⁶ C₄₋₈-гетероциклил, причем гетероциклильный остаток связан С-атомом со структурой общей формулы I; или означает связанный C₁₋₃-алкильной цепью C₄₋₈-гетероциклильный остаток, причем гетероциклильное кольцо замещено основным остатком из группы



причем

35 k означает 0, 1 или 2

L означает H или C₁₋₆-алкил

K означает C₁₋₆-алкил

40 M означает C₁₋₆-алкил или N(CH₃)₂

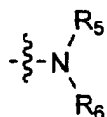
J означает 2-, 3- или 4-пиридил, фенил, пиперидил или C₁₋₆-алкил

45 или замещено не основным остатком из группы арил, гетероарил, каждый раз незамещенным или однократно или многократно замещенным посредством F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, незамещенный или однократно или многократно замещенный с помощью F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-алкила; 50 которые могут быть связаны C₁₋₃-алкильной цепью со структурой общей

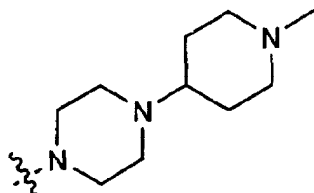
формулы I, причем алкильная цепь может быть замещена с =O; C₁₋₆-алкил или C₁₋₃-алкилокси.

Особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых R⁵ означает H, метил или этил и R⁶ означает пиперидин, пирролидин, азепан; связанный C₁₋₃-алкильной цепью пиперидин, пирролидин, азепан, диазепан или пиперазин; каждый раз замещенный посредством связанного C₁₋₃-алкильной цепью фенила, пирролидина, пиперазина, морфолина или пиперидина, незамещенного или однократно замещенного метилом или этилом.

Весьма особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные, в которых группа



означает



Совершенно особенно предпочтительны замещенные сульфамидные производные из группы

- 1 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-ацетамид
- 2 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-ацетамид
- 3 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-ацетамид
- 4 N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 5 1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
- 6 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон

- 7 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-ацетамид
- 8 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 5 9 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон
- 10 10 N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 11 N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 12 N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 15 13 N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 14 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-ацетамид
- 20 15 N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 16 N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси]-ацетамид
- 17 2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 25 18 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-ацетамид
- 19 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 30 20 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 21 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-морфолин-4-ил-бензил)-ацетамид
- 35 22 1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-2-[1-(3-трифторметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 23 2-((1-(нафтаген-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 40 24 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-ацетамид
- 25 1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
- 26 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)-этанон
- 45 27 1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 28 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон

- 29 N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-
пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 30 N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-
пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 31 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-
пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 32 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метил-
пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 33 N-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-
1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
- 34 N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-
илметокси]-ацетамид
- 35 N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-
фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 36 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-
(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 37 N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-
пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 38 2-((2-(3,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-
ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 39 1-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-
фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 40 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-[4-
(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-ацетамид
- 41 N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-
1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
- 42 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-
(пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон
- 43 2-[2-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-
илметокси]-N,N-бис-(2-диэтиламино-этил)-ацетамид
- 44 1-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-
фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-этанон
- 45 N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-
фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 46 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(2-метокси-
этил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 47 N-метил-N-(2-морфолин-4-ил-1-фенил-этил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-
пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 48 N,N-бис-(2-диэтиламино-этил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-
тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
- 49 N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-
пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 50 N-(3-морфолин-4-ил-бензил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-
тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид

- 51 2-[2-(2,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-этанон
- 52 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 53 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 54 1-(4-циклогексилметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-этанон
- 55 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-ацетамид
- 56 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)-этанон
- 57 1-(4-бензил-пиперидин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 58 1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-2-[1-(3-трифторметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 59 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 60 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-ацетамид
- 61 N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 62 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 63 1-[2-(4-диметиламино-фенил)-азепан-1-ил]-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 64 2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-(2-пиперидин-1-илметилпирролидин-1-ил)-этанон
- 65 2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)этанон
- 66 1-(3-диметиламино-пирролидин-1-ил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 67 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
- 68 1-(4-циклогексилметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 69 2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 70 N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 71 N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 72 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

- 5
- 73 N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 74 N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 75 N-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
- 76 N-(3-пиперидин-1-илметил-фенил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 10 77 1-[4-(3-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 78 N-(1-бензил-пирролидин-3-ил)-2-[2-(2,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-N-метил-ацетамид
- 15 79 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[2-(2,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
- 80 N-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 20 81 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси]-N-(4-пирролидин-1-илметил-бензил)-ацетамид
- 82 2-[2-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-этанон
- 83 N-(4-пирролидин-1-илметил-бензил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
- 25 84 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(4-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 85 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 30 86 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(2-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 87 N-[4-(2-метил-имидазол-1-ил)-фенил]-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 35 88 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 89 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-1-(4-фенил-пиперазин-1-ил)-этанон
- 40 90 2-(2-(1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 91 2-(2-(1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон
- 92 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид
- 45 93 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид
- 94 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид

50

- 5
- 95 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 96 1-(3,4-дигидро-2,6-нафтгиридин-2(1H)-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон гидрохлорид
- 10
- 97 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 98 1-(4-(дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 15
- 99 1-(4-(дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид
- 100 1-(4-(3,4-дигидро-2,6-нафтгиридин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 101 трет-бутил 4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат
- 20
- 102 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон гидрохлорид
- 103 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 25
- 104 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 105 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилциклогексил)пиперазин-1-ил)этанон
- 30
- 106 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 107 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 35
- 108 2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 109 2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 40
- 110 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(нафтаген-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 111 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(нафтаген-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 45
- 112 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид
- 113 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 114 2-((1-(4-хлор-2,5-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 50
- 115 2-((1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

- 5
- 116 1-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперидин-4-он
- 117 1-(4-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 118 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 119 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-триизопропилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 10
- 120 2-((1-(2,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 121 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 15
- 122 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 123 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 20
- 124 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 125 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 25
- 126 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 127 (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 30
- 128 2-((1-(5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 129 2-((1-(6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 35
- 130 1-(4-фтор-1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 131 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(3-(o-толилокси)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 40
- 133 (S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 134 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-(трифторметил)циклогексил)пиперазин-1-ил)этанон
- 45
- 135 (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)азетидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 136 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-морфолин-2-(пиридин-3-ил)этиламино)пиперидин-1-ил)этанон
- 137 2-((1-(бензо[b]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 50

- 138 2-((1-(2-хлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 5 139 2-((1-(2-хлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 140 (R)-2-((1-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 10 141 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 142 (S)-2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 143 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)ацетамид
- 15 144 1-(4-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 145 1-(4-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 20 146 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон
- 147 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 25 148 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 149 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 30 150 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 151 2-((1-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 152 (R)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 35 153 2-((1-(2,5-бис(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 154 2-((1-(7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 40 155 2-((1-(4-метилнафтаген-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 156 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,5-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид
- 45 157 2-((1-(2-метилнафтаген-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 158 2-((1-(5-(диметиламино)нафтаген-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

159	1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(о-толилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид
160	2-((1-(4-бром-2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
161	(S)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид
162	(S)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
163	(S)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
164	2-(2-(1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
165	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)этанон
166	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(хиноксалин-6-илметил)пиперазин-1-ил)этанон
167	(S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
168	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-ил)этанон
169	2-((1-(4-фтор-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
170	2-((1-(2,5-дихлортиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
171	2-((1-(бензо[b]тиофен-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
172	2-((1-(2,5-диметилтиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
173	2-((1-(2,3-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
174	2-((1-(4-метоксинафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
175	1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид
176	2-((1-(изохинолин-5-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
177	(R)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
178	1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(нафтален-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон дигидрохлорид
179	1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

- 180 (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 5 181 (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон
- 182 (S)-2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 183 (S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 10 184 (S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон
- 185 (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон
- 15 186 (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид
- 187 (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 20 188 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((пиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-ил)этанон
- 189 (S)-2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 25 190 (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид
- 191 2-((1-(2-хлорнафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 30 192 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 193 N-(4-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид гидрохлорид
- 35 194 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)этил)ацетамид
- 195 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперазин-2-илокси)бензил)ацетамид
- 40 196 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пиперазин-2-илокси)бензил)ацетамид
- 197 1-(4-((5-хлор-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 45 198 1-(4-((1,5-диметил-1H-пирразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 199 1-(4-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

200	1-(4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
201	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этанон
202	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
203	1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(нафтален-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)этанон
204	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
205	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамид
206	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(1H-пиррол[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)этанон
207	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-3-ил)морфолин)этанон
208	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-3-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
209	N-(2-(4-(диметиламино)циклогексил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид
210	2-((1-(6-метоксинафтален-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
211	1-(4-(3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
212	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон
213	2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-(диметиламино)циклогексил)этил)-N-метилацетамид
214	1-(4-((2-((4-фторфенил)(метил)амино)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
215	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон
216	2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)этил)ацетамид
217	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этанон
218	N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-N-метил-2-((1-(2-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
219	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
220	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-фенэтилтиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
221	2-(2-(1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

222	2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон
223	1-(2-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон
224	1-(2-(5-бромпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(3-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
225	1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
226	2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
227	2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этанон
228	1-(2-((5-этилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
229	2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон
230	1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(нафтен-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
231	2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
232	2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон
233	2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
234	1-(4-(4-бензилтиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
235	1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(нафтен-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
236	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этанон
237	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)этанон
238	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)этанон
239	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)ацетамид
240	1-(2-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(нафтен-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
241	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид
242	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон
243	N-(2-(1Н-индол-3-ил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

244	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-метилхинолин-4-ил)ацетамид
245	1-(4-(2-этоксизтил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон
246	2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-метоксизтил)пиперазин-1-ил)этанон
247	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этанон
248	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)ацетамид
249	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолин-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид
250	N-(5-(диметиламино)пентил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
251	N-(2-(2-хлорфенил)-2-морфолиноэтил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
252	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метоксифенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид
253	1-(4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
254	1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
255	N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-циклопропил-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
256	N-(2-морфолино-2-(пиридин-3-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
257	N-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
258	N-(изохинолин-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
259	N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
260	N-(3-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
261	N-(2-(диметиламино)-1-фенилэтил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
262	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид
263	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил)ацетамид
264	N-(3-морфолинофенил)-2-((2-(фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)ацетамид
265	2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-N-(3-морфолинофенил)ацетамид

266	2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиперидин-1-илметил)морфолино)этанон
5 267	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
268	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
269	1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
10 270	1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
271	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этанон
15 272	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)этанон
273	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)этанон
20 274	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
275	2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
25 276	2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
277	2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон
30 278	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
279	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
35 280	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон
281	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)этанон
40 282	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)этанон
283	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
45 284	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон
285	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
50 286	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

287	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон
288	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
289	1-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
290	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
291	1-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
292	2-((2-(<u>мезитил</u> сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
293	2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)ацетамид
294	N-(4-(диметиламино)бутил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
295	1-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
296	1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
297	1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
298	1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
299	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)ацетамид
300	N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
301	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид
302	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
303	N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид
304	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-морфолино-1-фенилэтил)ацетамид
305	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
306	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
307	1-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
308	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

- 309 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-
(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 5 310 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-
фенэтилпиперазин-1-ил)этанон
- 311 1-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-
диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 312 2-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-
ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил
- 10 313 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-
1-илметил)бензил)ацетамид
- 314 N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(2,6-
дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 15 315 N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(2,6-
дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид
- 316 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-
ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 20 317 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-
метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 318 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-
фторфенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 25 319 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-
метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 320 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-
фенэтилпиперазин-1-ил)этанон
- 321 1-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-
дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 30 322 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-
(пирролидин-1-илметил)бензил)ацетамид
- 323 N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(2,6-
дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 35 324 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-
метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 325 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-
метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 40 326 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-
фенэтилпиперазин-1-ил)этанон
- 327 N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(2,4,6-
трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 45 328 1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-
трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 329 1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-
трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 50 330 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-
трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

- 331 1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 5 332 1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 333 1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 334 N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-циклопропил-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 10 335 1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 336 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 15 337 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 338 N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 20 339 N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 340 1-(4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 25 341 1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 342 N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-циклопропил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 343 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид
- 30 344 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-морфолинопропил)ацетамид
- 345 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-3-илметил)ацетамид
- 35 346 1-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 347 1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 40 348 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 349 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 350 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 45 351 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2,4,6-триметилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
- 352 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 50

- 353 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
- 5 354 1-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 355 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 356 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 10 357 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 358 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 15 359 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 360 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
- 20 361 N-бензил-N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 362 1-(4-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 25 363 1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 364 N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид
- 365 N-(1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 30 366 N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 367 N-(4-(диметиламино)бензил)-N-изопропил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 35 368 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-морфолино-1-фенилэтил)ацетамид
- 369 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 40 370 N-(изохинолин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 371 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетамид
- 372 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид
- 45 373 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон
- 374 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-((S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
- 50

375	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этанон
376	1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
5 377	N-бензил-N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
378	1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
10 379	N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид
380	N-(2-(диэтиламино)этил)-N-этил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
15 381	1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
382	1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
20 383	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2,4,6-триметилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
384	1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
25 385	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
386	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этанон
387	1-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
30 388	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)этанон
389	1-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
35 390	1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
391	N-метил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
40 392	N-метил-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
393	1-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
394	N-(пиридин-4-илметил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
45 395	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолинопиридин-3-ил)ацетамид
396	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)ацетамид
50	

- 397 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 5 398 1-(2-(4-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 399 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиперидин-1-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
- 400 1-(2-(4-(диметиламино)фенил)азепан-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 10 401 N-(2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 402 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 15 403 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 404 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 20 405 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 406 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 25 407 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 408 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон
- 30 409 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)ацетамид
- 410 3-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)пропаненитрил
- 35 411 N-(3-(4-мензилпиперазин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 412 N-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 413 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)ацетамид
- 40 414 N-((1-бензилпирролидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 415 N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 45 416 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)ацетамид
- 417 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)фенил)ацетамид
- 50 418 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид

- 419 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид
- 5 420 N-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 421 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамид
- 422 N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)ацетамид
- 10 423 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид
- 424 N-(3-(этил(фенил)амино)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 15 425 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиразин-2-ил)этил)ацетамид
- 426 N-(1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 20 427 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетамид
- 428 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)ацетамид
- 429 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетамид
- 25 430 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)бензил)ацетамид
- 431 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид
- 30 432 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
- 433 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
- 35 434 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
- 435 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолинобензил)ацетамид
- 436 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-морфолинофенил)ацетамид
- 40 437 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-морфолинобензил)ацетамид
- 438 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-морфолинофенил)ацетамид
- 45 439 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-морфолинобензил)ацетамид
- 440 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)ацетамид

- 5
- 441 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(диметиламино)бутил)ацетамид
- 442 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 443 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 444 1-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 10
- 445 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)этанон
- 446 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил)ацетамид
- 15
- 447 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
- 448 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)этанон
- 20
- 449 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)этанон
- 450 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид
- 25
- 451 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этанон
- 452 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)этанон
- 453 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-ил)этанон
- 30
- 454 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)этанон
- 455 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)этанон
- 35
- 456 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
- 457 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)этанон
- 40
- 458 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)этанон
- 459 N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 460 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 45
- 461 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)этанон
- 462 1-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 50

	463	N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамид
	464	N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид
5	465	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон
	466	N-этил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид
10	467	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этанон
	468	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
15	469	1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
	470	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)фенил)ацетамид
20	471	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид
	472	N-(4-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)фенил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
	473	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
25	474	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон
	475	1-(2-(4-(диметиламино)фенил)азепан-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
30	476	1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
	477	N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
35	478	1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,5-дихлортиофен-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
	479	2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)этанон
40	480	1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
	481	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон
	482	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-этил-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид
45	483	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этанон
	484	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

50

- 485 1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 5 486 N-бензил-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид
- 487 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 488 N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 10 489 N-бензил-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид
- 490 1-(2-((5-этилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 15 491 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 492 1-(4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 20 493 N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 494 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид
- 25 495 N-(2-(диметиламино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 496 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пирролидин-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид
- 497 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)этанон
- 30 498 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 499 1-(4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 35 500 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолино-1-фенилэтил)ацетамид
- 501 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)ацетамид
- 40 502 N-(2-(2-хлорфенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 503 1-(4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 45 504 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетамид
- 505 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид
- 506 3-(4-(2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)пропаненитрил
- 50

- 507 N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамид
- 508 N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид
- 5 509 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 510 N-этил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид
- 10 511 1-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 512 1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 15 513 2-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил
- 514 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 20 515 N-бензил-2-((1-(2,5-дихлортиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид
- 516 1-(4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 25 517 1-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 518 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 519 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)этанон
- 30 520 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 521 N-(3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 35 522 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)ацетамид
- 523 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)ацетамид
- 40 524 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 525 N-(3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 45 526 1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 527 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетамид
- 528 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(4-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)этанон
- 50

529	1-(4-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
530	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(диметиламино)бензил)-N-изопропилацетамид
531	2-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетил)-1,4-дiazепан-1-ил)никотинонитрил
532	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)ацетамид
533	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
534	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(2-морфолиноэтил)пиперидин-1-ил)этанон
535	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
536	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
537	N-(3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
538	N-(4-(3,4-диметоксифенил)-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
539	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)ацетамид
540	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
541	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
542	N-(5-(3-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
543	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
544	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-птолил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид
545	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-фенил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид
546	2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(хинолин-2-ил)ацетамид
547	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
548	1-(4-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)этанон
549	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(морфолинометил)бензил)ацетамид
550	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон

551	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
552	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этанон
553	1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
554	1-(4-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
555	N-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
556	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(7-морфолинобензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ил)ацетамид
557	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-метил-4-(2-(пиперидин-1-ил)ацетамидо)фенил)ацетамид
558	2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-феноксизтил)пиперазин-1-ил)этанон
559	1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
560	1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон
561	N,N-бис(3-(диметиламино)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
562	2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
563	2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон
564	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)этанон
565	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
566	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)этанон
567	2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
568	1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-хлор-2,5-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
569	2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)этанон
570	2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
571	1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

- 572 2-((1-(бензо[b]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 573 2-((1-(бензо[b]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон
- 574 N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид
- 575 N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 576 N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 577 N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 578 N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 579 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-морфолинобензил)ацетамид
- 580 N-(4-морфолинобензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
- 581 N-(4-морфолинобензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

в виде рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот.

Применяемая выше нумерация отдельных форм осуществления веществ согласно изобретению сохраняется и в последующих пояснениях настоящего изобретения, особенно в описании примеров.

Соединения согласно изобретению обладают антагонистическим действием на человеческий B1R-рецептор или B1R-рецептор крыс. В предпочтительной форме осуществления изобретения вещества согласно изобретению имеют антагонистическое действие как на человеческий B1R-рецептор, так и на B1R-рецептор крыс.

Особенно предпочтительны соединения, которые в анализе FLIPR при концентрации в 10 μ M на человеческий B1R-рецептор и/или на B1R-рецептор крыс имеют ингибирование в по меньшей мере 15%, 25%, 50%, 70%, 80% или 90%. Совершенно особенно предпочтительны соединения, которые обладают

ингибированием на человеческий B1R-рецептор и на B1R-рецептор крыс в по меньшей мере 70%, особенно 80% и особенно предпочтительно 90%.

Агонистическое соответственно антагонистическое действие веществ на брадикининовый рецептор 1 (B1R) вида человек и крыса может быть квантифицировано эктопически выраженными клеточными линиями (CHO K1 клетки) и с помощью Ca^{2+} -чувствительного красящего вещества (Fluo-4) в Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR). Показание в % активации относится к Ca^{2+} -сигналу после добавления Lys-Des-Arg⁹-брадикинин (0,5 нМ), соответственно Des-Arg⁹-брадикинин (100 нМ). Антагонисты приводят к подавлению поступления Ca^{2+} после добавления агониста. Указывают % ингибирования по сравнению с максимально достижимым ингибированием.

Вещества согласно изобретению действуют, например, на в связи с различными заболеваниями релевантный B1R, так что они пригодны как фармацевтическое действующее вещество в лекарственном средстве. Поэтому другим объектом изобретения являются лекарственные средства, содержащие, по меньшей мере, одно замещенное сульфамидное производное согласно изобретению, а также при необходимости пригодные добавки и/или вспомогательные вещества и/или при необходимости другие действующие вещества.

Лекарственные средства согласно изобретению наряду с по меньшей мере одним согласно изобретению замещенным сульфамидным производны при необходимости содержат пригодные добавки и/или вспомогательные вещества, а также носители, наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества и могут применяться как жидкие лекарственные формы в виде инъекционных растворов, капель или сиропов, как полутвердые лекарственные формы в виде гранулятов, таблеток, гранул, пэтчей, капсул, пластырей/распыляемых пластырей или аэрозолей. Выбор вспомогательных веществ и т.п., а также их используемые количества зависят от того, как должно применяться лекарственное средство орально, перорально, парентерально, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, интраназально, буккально, ректально или местно, например, наноситься на

кожу, слизистые оболочки или в глаза. Для орального применения пригодны препараты в виде таблеток, драже, капсул, гранулятов, капель, соков и сиропов, для парентерального, местного и ингаляционного применения пригодны растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты, а также спреи. Согласно изобретению спироциклические азаиндолные производные пригодны в препаратах пролонгированного действия, в растворенной виде или в пластыре, при необходимости с добавлением средств, способствующих кожному проникновению, пригодны чрескожные препараты. Орально или чрескожно применяемые препаративные формы замещенные сульфамидные производные согласно изобретению могут высвобождать замедленно. Замещенные сульфамидные производные согласно изобретению могут также применяться в парентеральных формах длительного действия, таких как, например, имплантаты или имплантационные насосы. В принципе к лекарственным средствам согласно изобретению могут добавляться другие действующие вещества, известные специалисту в данной области техники.

Вводимые пациентам количества действующего вещества варьируются в зависимости от веса пациента, от вида применения, показания и степени тяжести заболевания. Обычно применяют от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,01 до 5 мг/кг по меньшей мере одного замещенного сульфамидного производного согласно изобретению.

В предпочтительной форме лекарственного средства содержащееся согласно изобретению замещенное сульфамидное производное находится в виде чистого диастереомера и/или энантиомера, в виде рацемата или как неэквимолярная или эквимолярная смесь диастереомеров и/или энантиомеров.

B1R был особенно идентифицирован в происхождении боли. Соответственно замещенные сульфамидные производные согласно изобретению могут применяться для получения лекарственного средства для лечения боли, особенно острой, внутренностной, невропатической или хронической боли.

Поэтому другим объектом изобретения является применение замещенного сульфамидного производного согласно изобретению для получения лекарственного средства для лечения боли, особенно острой, внутренностной, невропатической или хронической боли.

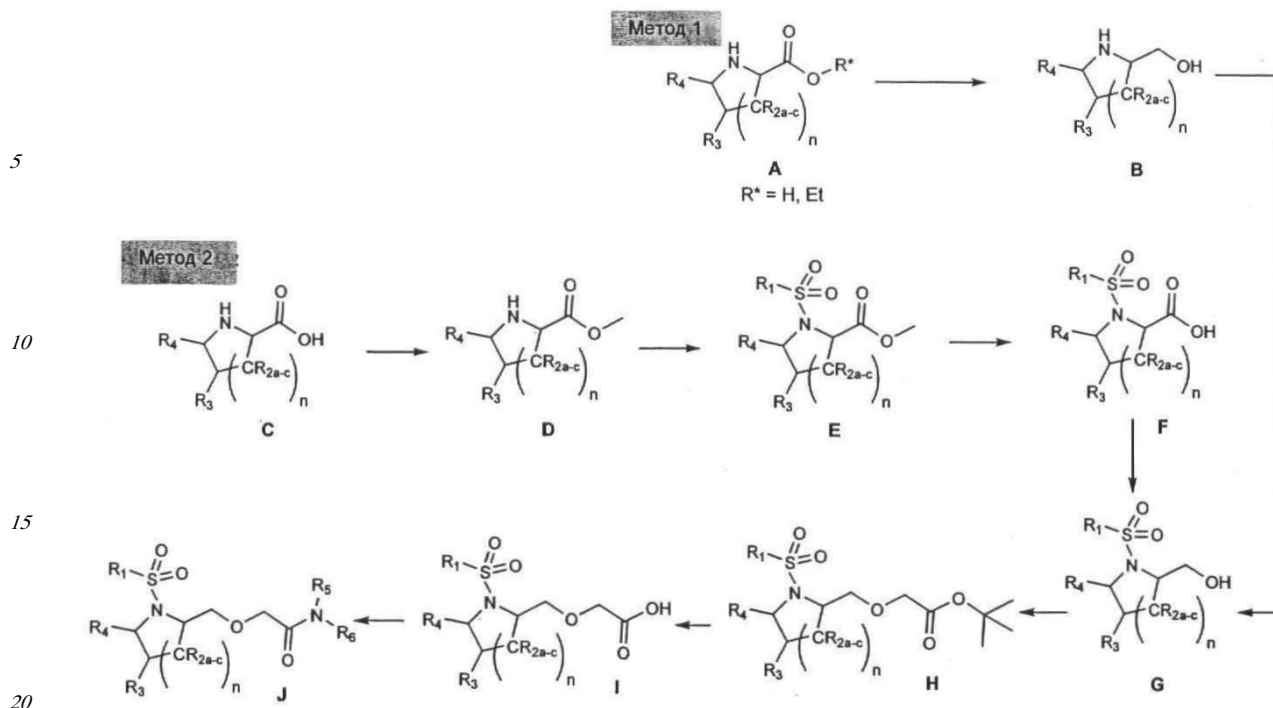
Другим объектом изобретения является применение замещенного сульфамидного производного согласно изобретению для получения лекарственного средства для лечения диабета, заболеваний дыхательных путей, воспалительных кишечных заболеваний, неврологических заболеваний, воспалений кожи, ревматических заболеваний, септического шока, реперфузионного синдрома, ожирения и в качестве ингибитора ангиогенеза.

При этом в одном из приведенных выше применений может быть предпочтительным, если применяемое замещенное сульфамидное производное представлено в виде чистого диастереомера и/или энантиомера, как рацемат или как неэквимоллярная или эквимоллярная смесь диастереомеров и/или энантиомеров.

Следующим объектом изобретения является способ лечения, особенно при одном из указанных выше показаниях, нечеловеческих млекопитающих или людей, который необходим для лечения болей, особенно хронических болей, посредством введения терапевтически действующей дозы замещенного сульфамидного производного согласно изобретению, или лекарственного средства согласно изобретению.

Другим объектом изобретения является способ получения замещенного сульфамидного производного согласно изобретению, как осуществлено в нижеследующем описании, примерах и формуле изобретения.

Соединения согласно изобретению могут быть получены в соответствии со следующей схемой синтеза.



При этом согласно **методу 1** рацемические (R- и S-конфигурация) или энантиомерно чистые (R- или S-конфигурация) сложные эфиры аминокислот/кислоты **A** подвергают взаимодействию путем восстановления до аминоспирта **B**, при применении гидридов металла в качестве восстановителей, таких как, например, LiAlH_4 , $\text{BH}_3 \times \text{ДМС}$, $\text{BH}_3 \times \text{ТГФ}$ или NaBH_4 в органическом растворителе, таком как ТГФ или диэтиловый эфир, в температурном интервале $-20^\circ\text{C} - +100^\circ\text{C}$, предпочтительно при $0^\circ\text{C} - +70^\circ\text{C}$. Аминоспирты **B** подвергают взаимодействию при сульфонировании с сульфонилхлоридами, сульфонилбромиды или сульфонилпентафторфенолатами $\text{R}_1\text{SO}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ или OPFP) в присутствии органического или неорганического основания, например, карбоната калия, гидрокарбоната натрия, диизопропилэтиламина, триэтиламина, пиридина, диэтиламина и/или диметиламинопиридина, или в присутствии хлорида тетра-*n*-бутиламмония и в органическом растворителе, например, ацетонитриле, дихлорметане или *N,N*-диметилформамиде в температурном интервале $0^\circ\text{C} - 120^\circ\text{C}$, до получения сульфонилированных аминоспиртов **G**.

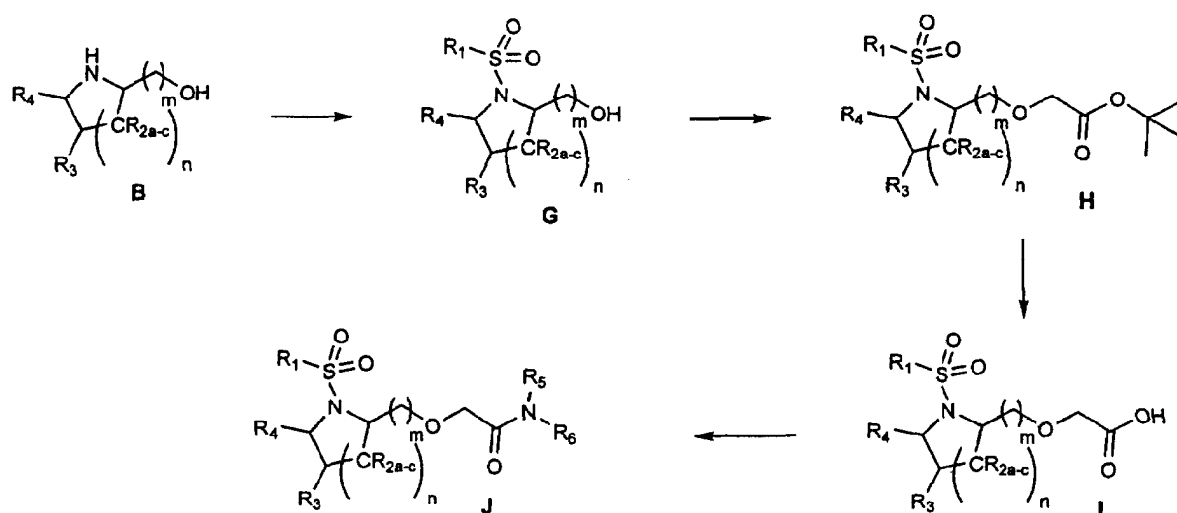
В методе 2 этерифицируют рацемические (R- и S-конфигурация) или энантиомерно чистые (R- или S-конфигурация) аминокислоты С при

применении водоотнимающих реагентов, например, неорганических кислот, таких как H_2SO_4 или оксидов фосфора или органических реагентов, таких как тионилхлорид, в органических растворителях, таких как ТГФ, диэтиловый эфир, метанол, этанол или дихлорметан в температурном интервале от 0°C до температуры кипения соответствующего растворителя, предпочтительно при 40°C , до получения сложных аминокэфиров **D** и затем подвергают взаимодействию при сульфонилировании с сульфонилхлоридами или сульфонилбромидами RSO_2X ($\text{X} = \text{Br}$ или Cl) в присутствии органического или неорганического основания, например, карбоната калия, гидрокарбоната натрия, диизопропилэтиламина, пиридина, диэтидамина или триэтиламина и в органическом растворителе, например, ацетонитриле или дихлорметане, в температурном интервале $0^\circ\text{C} - +25^\circ\text{C}$, до получения сульфонилированных сложных аминокэфиров **E**, которые при расщеплении сложного эфира при применении органических кислот, таких как трифторуксусная кислота или водных неорганических кислот, таких как соляная кислота или при применении водных неорганических оснований, таких как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия в органических растворителях, таких как метанол, диоксан, дихлорметан, ТГФ, диэтиловый эфир или этих растворителей в качестве смесей, в температурном интервале $-20^\circ\text{C} - +25^\circ\text{C}$, предпочтительно при комнатной температуре, дают сульфонилированные аминокислоты **F**.

Затем подвергают взаимодействию сульфонилированные аминоспирты **G** в реакции алкилирования с галогенированными производными сложного эфира при применении хлорида, бромида или гидросульфата тетрабутиламмония в межфазной реакции при применении органического растворителя, такого как толуол, бензол или ксилол и неорганического основания, такого как гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат натрия, гидрокарбоната натрия, карбоната калия или в присутствии органического или неорганического основания, обычными неорганическими основаниями являются алкоголяты металла, такие как метанолат натрия, этанолат натрия, трет-бутилат калия, литиевые или натриевые основания, такие как диизопропиламид лития, бутиллитий, трет-бутиллитий, метилат натрия или гидриды металла, такие как гидрид калия,

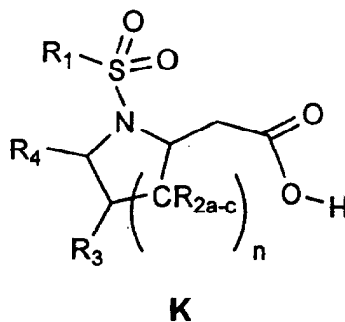
гидрид лития, гидрид натрия; обычными органическими основаниями являются диизопропилэтиламин, триэтиламин, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, ТГФ или диэтиловый эфир, в температурном интервале -20°C – $+25^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при 0°C – $+25^{\circ}\text{C}$, до получения продуктов общей структуры Н, которые при расщеплении сложного эфира при применении органических кислот, таких как трифторуксусная кислота или водных неорганических кислот, таких как соляная кислота или при применении водных неорганических оснований, таких как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия в органических растворителях, таких как метанол, диоксан, дихлорметан, ТГФ, диэтиловый эфир или этих растворителей в качестве смесей, в температурном интервале 0°C – $+25^{\circ}\text{C}$, дают степени кислотности общей формулы I.

Карбоновые кислоты I подвергают взаимодействию в амидном образовании при применении первичных или вторичных аминов, в присутствии обезвоживающего средства, такого как сульфат натрия или сульфат магния, оксид фосфора или реагентов, таких как, например, CDI, DCC, TBTU, EDCI или бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BOP) также в присутствии HOAt или HOBt и органического основания, например, DIPEA, пиридина или 4-метилморфолина в органическом растворителе, таком как ТГФ, дихлорметан, диэтиловый эфир, диоксан, ДМФ или ацетонитрил, 0°C – $+40^{\circ}\text{C}$, преимущественно при комнатной температуре, до получения конечных продуктов общей формулы J.

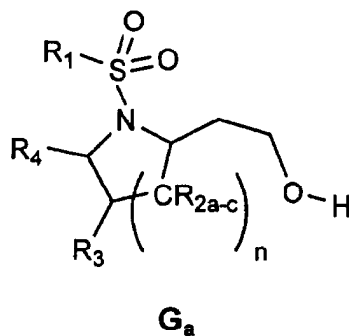


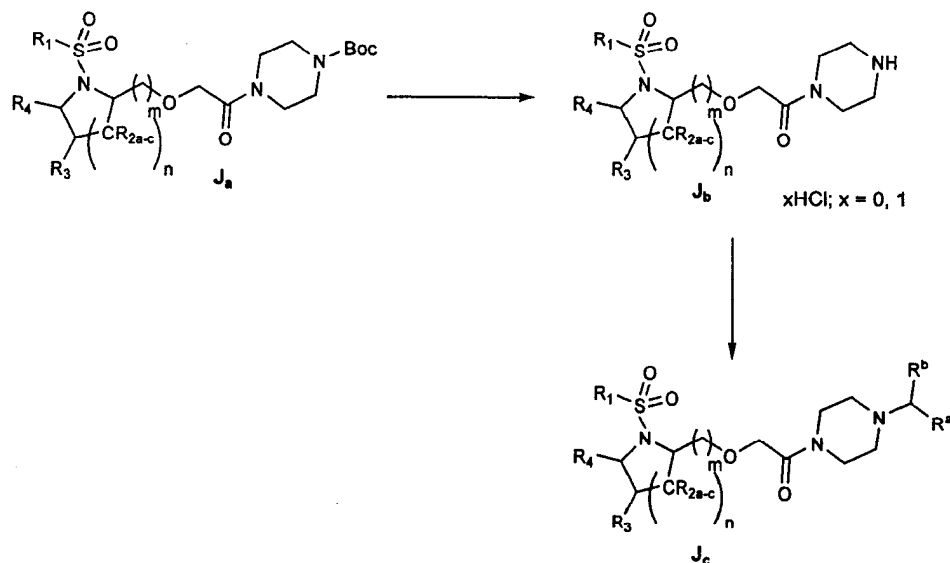
Имеющиеся в продаже аминоспирты используются как элементарные звенья В в способе синтеза и, как описано в методах 1 и 2, взаимодействуют до получения конечных продуктов с общей формулой J.

Соединения общей формулы I, в которых m означает 2, могут быть получены в соответствии с подобными методами из исходных продуктов общей формулы K

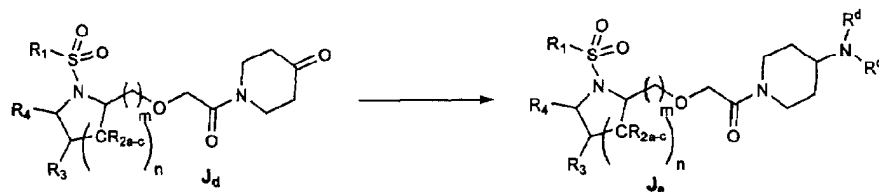


Преимущественно синтез начинается на стадии исходных продуктов G_a.



Способ получения соединений общей формулы J_c

Соединения общей формулы J_a могут быть получены, как описано в методах 1 и 2, из коммерчески доступных аминоспиртов, которые используются как элементарные звенья В и в заключение на последней стадии в амидном образовании взаимодействуют с трет-бутил пиперазин-1-карбоксилатом, и при кислотных условиях, в присутствии, например, трифторуксусной кислоты, хлороводорода или хлортриметилсилана/воды в органическом растворителе, таком как этилацетат, метанол, диэтиловый эфир, метилэтилкетон, 1,4-диоксан или смесях этих растворителей, в температурном интервале 0°C – +100°C, предпочтительно при +25°C – +80°C, до получения продуктов общей структуры J_b. Амины или соответствующие гидрохлориды общей формулы J_b могут подвергаться взаимодействию с альдегидами или кетонами в восстановительном аминировании при необходимости в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и в присутствии пригодного восстановителя, например, триацетоксиборгидрида натрия, цианоборгидрида натрия или диацетоксиборгидрида натрия или этих или подобных восстановителей в качестве полимерсвязанных вариантов, при необходимости в присутствии уксусной кислоты, в органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, дихлорметане, 1,2-дихлорэтаноле или смесях этих растворителей, в температурном интервале -0 °C - +25°C до получения соединений общей формулы J_c.

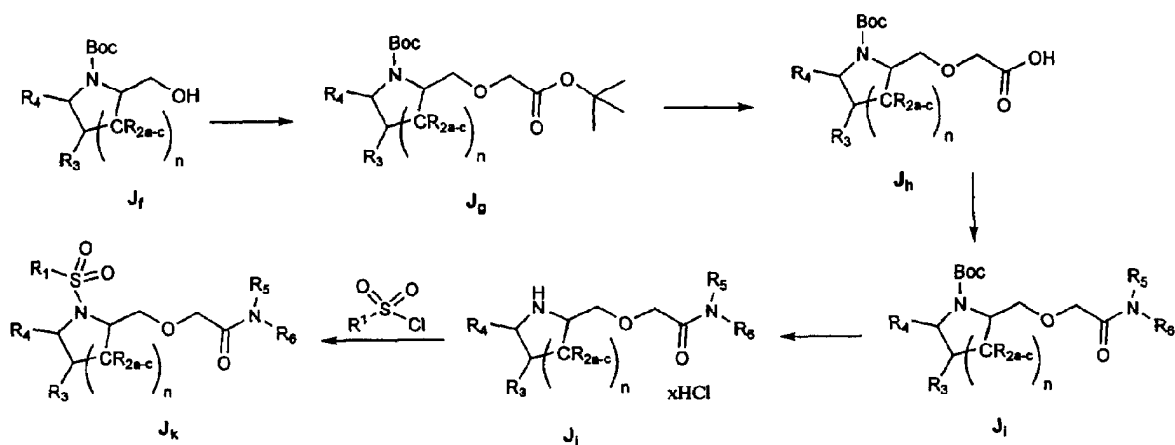
Способ получения соединений общей формулы J_e

15 Соединения общей формулы J_d могут быть получены, как описано в методах 1 и 2, из имеющихся в продаже аминспиртов, которые используются как элементарные звенья В и в заключение на последней стадии в амидном образовании подвергаются взаимодействию с пиперидин-4-оном. Кетоны

20 общей формулы J_d могут подвергаться взаимодействию с аминами в восстановительном аминировании при необходимости в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и в присутствии пригодного восстановителя, например, триацетоксиборгидрида натрия, цианоборгидрида натрия или диацетоксиборгидрида натрия или этих

25 или подобных восстановителей в качестве полимерсвязанных вариантов, при необходимости в присутствии уксусной кислоты, в органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, дихлорметан, 1,2-дихлорэтаноле или смесях этих растворителей, в температурном интервале -0 °C - +25°C до получения соединений общей формулы J_e.

30

Способ получения соединений общей формулы J_k

Коммерчески доступные, защищенные аминоспирты общей формулы J_f могут подвергаться взаимодействию в реакции алкилирования с галогенированными производными сложного эфира при применении хлорида или бромида, или гидросульфата тетрабутиламмония в межфазной реакции при применении органического растворителя, такого как толуол, бензол или ксилол и неорганического основания, такого как гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат натрия, гидрокарбоната натрия, карбоната калия или в присутствии органического или неорганического основания, обычными неорганическими основаниями являются алкоголяты металла, такие как метанолат натрия, этанолат натрия, трет-бутилат калия, литиевые или натриевые основания, такие как диизопропиламид лития, бутиллитий, трет-бутиллитий, метилат натрия или гидриды металла, такие как гидрид калия, гидрид лития, гидрид натрия; обычными органическими основаниями являются диизопропилэтиламин, триэтиламин, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, ТГФ или диэтиловый эфир, в температурном интервале -20°C – $+25^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при 0°C – $+25^{\circ}\text{C}$, до получения продуктов общей структуры J_g , которые при расщеплении сложного эфира при применении органических кислот, таких как трифторуксусная кислота или водных неорганических кислот, таких как соляная кислота или при применении водных неорганических оснований, таких как гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия в органических растворителях, таких как метанол, диоксан, дихлорметан, ТГФ, диэтиловый эфир или смесях этих растворителей, в температурном интервале 0°C – $+110^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при $+25^{\circ}\text{C}$ – $+90^{\circ}\text{C}$, дают степени кислотности общей формулы J_h . Карбоновые кислоты J_h могут подвергаться взаимодействию в амидном образовании при применении первичных или вторичных аминов, в присутствии обезвоживающего средства, такого как сульфат натрия или сульфат магния, оксид фосфора или реагентов, таких как, например, CDI, DCC, TBTU, EDCI или бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BOP) также в присутствии HOAt или HOBt и органического основания, например, DIPEA, пиридина или 4-метилморфолина в органическом растворителе, таком как ТГФ, дихлорметан, диэтиловый эфир, диоксан, ДМФ или ацетонитрил, 0°C – $+40^{\circ}\text{C}$,

преимущественно при комнатной температуре, до получения продуктов общей формулы J_i . С соединений J_i может быть снята защита в присутствии неорганической или органической кислоты, такой как HCl, трифторуксусная кислота или муравьиная кислота в органическом растворителе, таком как ТГФ, дихлорметан, диэтиловый эфир, диоксан, MeOH или хлороформ, 0°C – + 40°C, преимущественно при +25 - +40°C, до получения продуктов общей формулы J_j . Амины J_j взаимодействуют в сульфонилировании с сульфонилхлоридами, сульфонилбромиды или сульфонилпентафторфенолатами R_1SO_2X ($X = Br, Cl$ или OPFP) в присутствии органического или неорганического основания, например, карбоната калия, гидрокарбоната натрия, диизопропилэтиламин, триэтиламин, пиридин, диэтиламин, 1,8-диазацикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU) и/или диметиламинопиридина, или в присутствии хлорида тетра-*n*-бутиламмония и в органическом растворителе, например, ацетонитриле, дихлорметане, ТГФ или *N,N*-диметилформамиде в температурном интервале 0°C - 120 °C, преимущественно при +25°C - +70°C, до получения сульфамидов J_k .

Разделение диастереомеров и/или энантиомеров происходит методами, известными специалисту в данной области техники, например, путем перекристаллизации, хроматографии или особенно ВЭЖХ-хроматографии соответственно кристаллизации с при необходимости хиральной кислотой или основанием и разделения солей или хиральной ВЭЖХ-хроматографии (Fogassy et al., Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030).

Примеры

Выходы полученных соединений являются не оптимизированными.

Все температуры не поддаются коррекции.

Указание „простой эфир“ означает диэтиловый эфир, „ЕЕ“ этилацетат, „ДХМ“ дихлорметан, „ДМФ“ диметилформамид, „ДМЭ“ диметоксиэтан, „ДМСО“ диметилсульфоксид и „ТГФ“ тетрагидрофуран. Указание „эквиваленты“

означает эквиваленты количества веществ, „Тпл.“ точка плавления
соответственно интервал температур плавления, „Разл.“ разложение, „КТ“
комнатная температура, „абс.“ абсолютный (безводный), „рац.“ рацемический,
„конц.“ концентрированный, „мин.“ минуты, „ч.“ часы, „дн.“ дни, „об.%“ объёмный
процент, „м%“ массовый процент и „М“ является указанием концентрации в
моль/л.

Используемые химикаты и растворители были приобретены в торговых сетях у
стандартных поставщиков (ABCR, Acros, Acocado, Aldrich, ApolloScientific,
Bachem, Bionet, Chempur, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCi
TygerScientific и т.д.).

В качестве неподвижной фазы для колоночной хроматографии использовали
силикагель 60 (0.040 - 0.063 мм) фирмы E. Merck, Darmstadt.

Хроматографические исследования в тонком слое проводили с готовыми
пластинами HPTLC, силикагель 60 F 254, фирмы E. Merck, Darmstadt.

Соотношения компонентов смеси растворителей для хроматографических
исследований постоянно приведены в объёмн./объёмн.

Аналитика осуществлялась посредством ВЭЖХ-МС, предшественники
подтверждались посредством ЯМР.

Сокращения

TBTU = O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат

CDI = 1,1'-карбонилдиимидазол

DCC = дициклогексилкарбодиимид

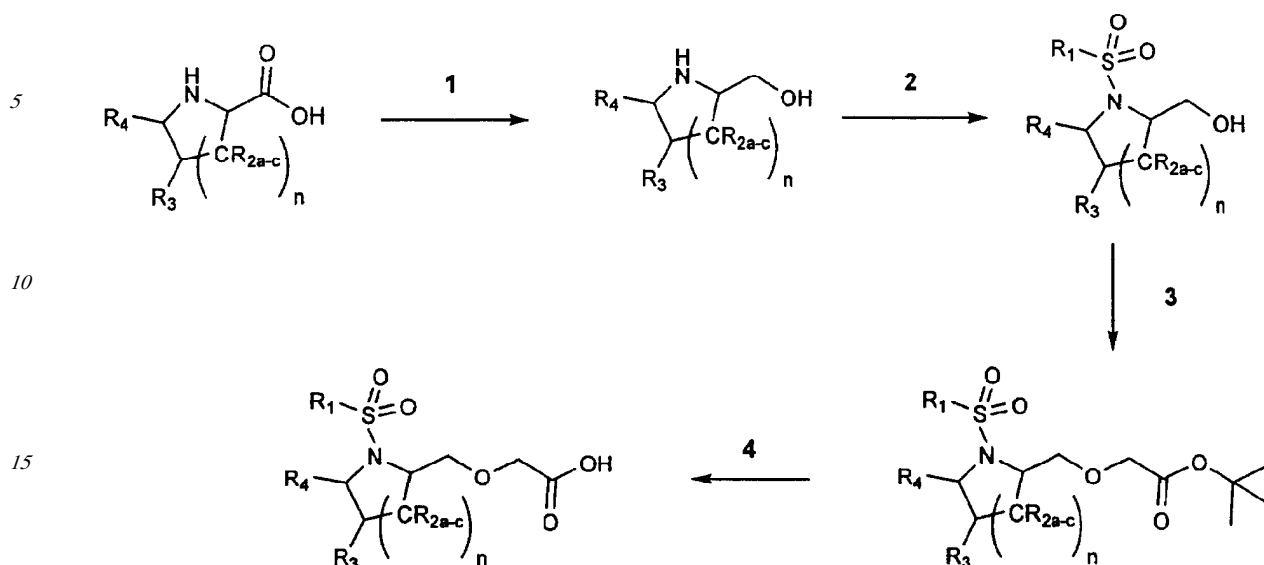
EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимиды

HOAt = 1-гидрокси-7-азабензотриазолы

DIPEA = N,N-диизопропиламин

HOBT = 1-гидроксибензотриазол

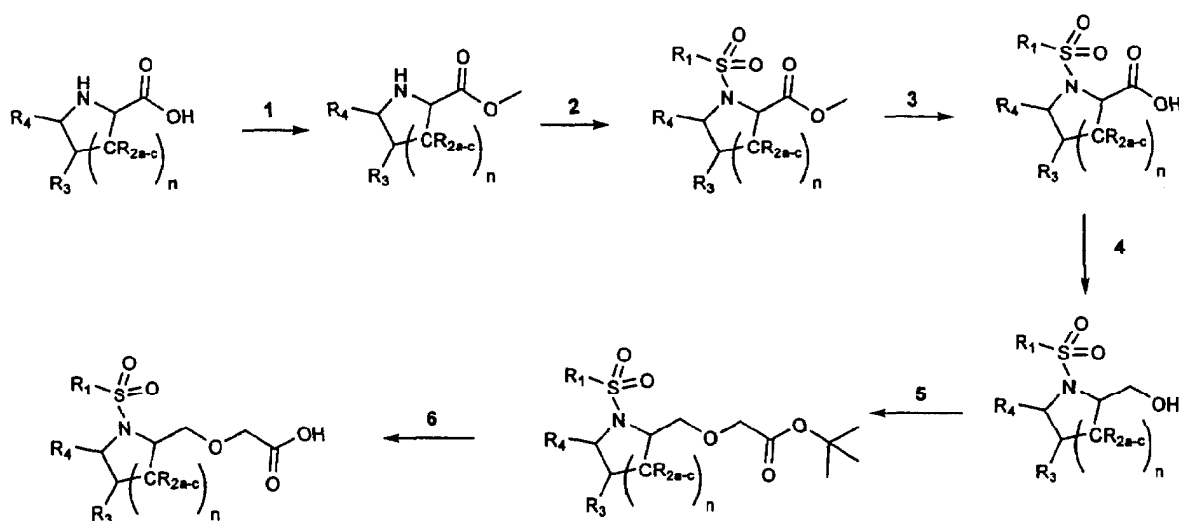
PFP – пентафторфенил

Получение кислотных элементарных звеньев:**Метод 1**

1. К суспензии циклической аминокислоты (100 ммоль) в ТГФ (150 мл) постепенно при помешивании и при температуре между -10°C и КТ добавляли LiAlH_4 (100 мл, 1.0 М в диэтиловом эфире) под атмосферой инертного газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. и при этом нагревали до КТ. Затем снова охлаждали до 0°C и при помешивании добавляли этилацетат (20 мл), воду (8 мл), 15%-ый водный NaOH (8 мл) и воду (20 мл). После фильтрации остаток промывали диэтиловым эфиром. Растворитель объединенных органических фаз удаляли под вакуумом и продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии.
2. К раствору аминспирта (100 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли Et_3N (125 ммоль) и при применении ледяной ванны охлаждали до 0°C . Затем добавляли соответствующий сульфонилхлорид (50 ммоль) неразбавленный или как раствор в CH_2Cl_2 (100 мл) и перемешивали в течение 3 ч. при КТ. После добавления 0.5 М соляной кислоты (100 мл) органическую фазу разделяли, промывали водой, над Na_2SO_4 высушивали, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт без дополнительной очистки применяли в следующей стадии или очищали колоночной хроматографией.
3. К раствору продукта из стадии 2 (31 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (10 ммоль), охлаждали до 0°C , добавляли сначала водный 35%-ый NaOH (200 мл) и затем по каплям трет.-бутиловый эфир бромуксусной кислоты

- (46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., затем нейтрально промывали водой, высушивали с помощью Na_2SO_4 и органический растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт без дополнительной очистки применяли в следующей стадии или очищали колоночной хроматографией.

4. Продукт из стадии 3 (30 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл), смешивали с TFA (30 мл) и перемешивали в течение 2 ч. при КТ. Растворитель значительно удаляли под вакуумом, и сырой продукт очищали путем перекристаллизации или хроматографии.



Метод 2

1. Раствор аминокислоты (153 ммоль) в метаноле (500 мл) охлаждали до 0°C и по каплям смешивали с тионилхлоридом (168 ммоль, 12 мл). После нагревания до КТ реакционный раствор при 40°C нагревали в течение ночи. После дистилляции растворителя получали сырой продукт, который без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

2. К раствору метилового эфира из стадии 1 (152 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) добавляли пиридин (459 ммоль) и раствор сульфонилхлорида (153 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при КТ. Раствор разбавляли небольшим количеством CH_2Cl_2 и по очереди промывали с помощью 0.5 М KHSO_4 , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl . Разделенную органическую фазу

высушивали над Na_2SO_4 , растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт очищали при помощи колоночной хроматографии.

5 3. К раствору продукта из стадии 2 (136 ммоль) в смеси метанол/диоксан/4 М NaOH в соотношении 15/4/1 (1020 мл, 203 ммоль NaOH, 1.5 эквивалента) добавляли при помешивании 4 М NaOH (153 мл, 610 ммоль, 4.5 эквивалента) и перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель удаляли в вакууме.
10 Остаток растворяли с этилацетатом и промывали с 0.5 М KHSO_4 . Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl и отделенную органическую фазу после фильтрации высушивали с помощью Na_2SO_4 . После
15 удаления растворителя в вакууме и промывания диэтиловым эфиром получали очищенный продукт из стадии 3.

4. К раствору продукта из стадии 3 (31 ммоль) в ТГФ (250 мл) медленно по каплям добавляли при 0 °C при помешивании $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (2.0 М в ТГФ, 31,2 мл, 63 ммоль). После помешивания в течение 30 мин. при КТ раствор в течение
20 ночи оставляли медленно нагреваться до КТ. Затем медленно добавляли метанол до тех пор, пока больше не выделялся газ, растворитель отгоняли под
25 вакуумом. Сырой продукт фильтровали через силикагель и промывали с помощью CH_2Cl_2 /метанол в соотношении 9/1.

5. К раствору продукта из стадии 4 (31 ммоль) в толуоле (175 мл) добавляли n-
30 Bu_4NCl (10 ммоль, 2.9g), охлаждали до 0°C, добавляли сначала водный 35%-ый NaOH (200 мл) и затем по каплям трет.-бутиловый эфир бромуксусной кислоты (48 ммоль, 7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., затем
35 нейтрально промывали водой, высушивали с помощью Na_2SO_4 и органический растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт без дополнительной очистки применяли в следующей стадии.

6. Продукт из стадии 5 (30 ммоль) растворяли в смеси из MeOH/диоксан/4 М
40 NaOH в соотношении 15/4/1 (236 мл, 47 ммоль NaOH), смешивали с дополнительным NaOH (4 М, 35 мл, 141 ммоль) и в течение ночи перемешивали при КТ. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток разбавляли с
45 этилацетатом и промывали с 0.5 М KHSO_4 . Органическую фазу разделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl и высушивали с помощью Na_2SO_4 . После фильтрации растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт
50 очищали путем совместного выпаривания с диэтиловым эфиром и CH_2Cl_2 .

Метод 3

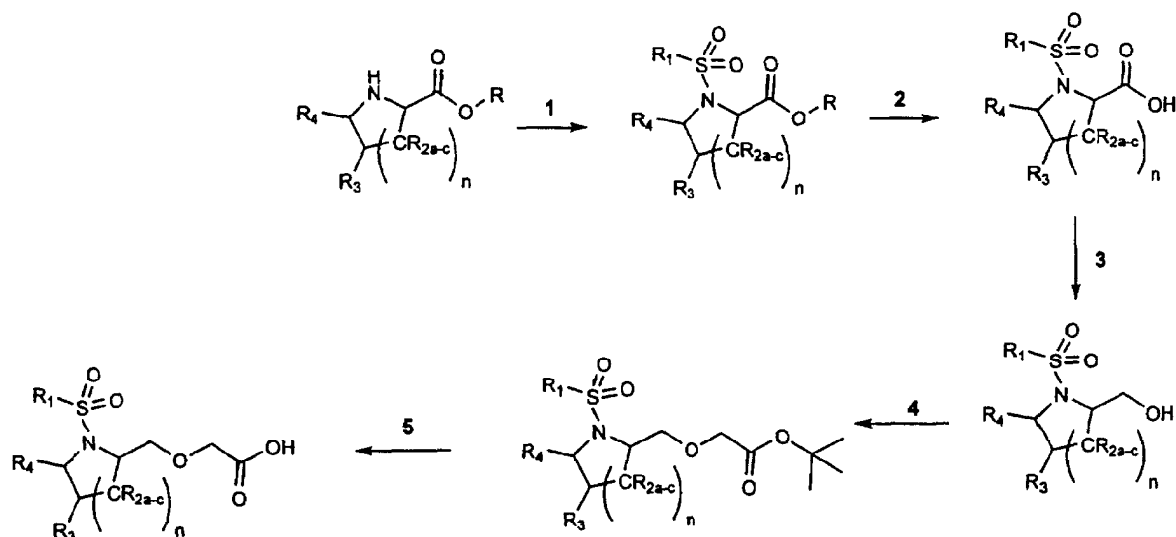
1. К раствору или суспензии аминокспирта (74 ммоль) в ацетоне (350 мл) добавляли при КТ K_2CO_3 (148 ммоль) и сульфонилхлорид (82 ммоль) и в течение ночи перемешивали при 40 - 50°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Растворитель фильтрата затем удаляли под вакуумом. Сырой продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.
2. К раствору продукта из стадии 1 (31 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли n - Bu_4NCl (10 ммоль), охлаждали до 0°C, добавляли сначала водный 35%-ый $NaOH$ (200 мл) и затем по каплям *трет.*-бутиловый эфир бромуксусной кислоты (46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., затем нейтрально промывали водой, высушивали с помощью Na_2SO_4 и органический растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт без дополнительной очистки применяли в следующей стадии или очищали колоночной хроматографией.

Методы расщепления сложного эфира

- а. К раствору *трет*-бутилового эфира (63 ммоль) в ТГФ (200 мл) и метаноле (200 мл) добавляли 6 М $NaOH$ (200 мл, 1200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ. Через 15 мин. - 1 ч. органический растворитель удаляли, остаток охлаждали до 0°C и смешивали с 6 М HCl (210 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (200 мл) и этилацетата (200 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации растворитель удаляли под вакуумом, и остаток дважды совместно выпаривали с *i*-пропиловым эфиром.
- б. К суспензии *трет*-бутилового эфира (38 ммоль) в 6 М $NaOH$ (64 мл, 384 ммоль) и метаноле (64 мл) добавляли диоксан (30 мл) пока не был получен раствор. Реакционный раствор перемешивали при КТ. Через 15 мин. - 3 ч. органический растворитель удаляли, остаток охлаждали до 0°C и смешивали с 6 М HCl (200 мл). Водную фазу экстрагировали посредством CH_2Cl_2 (200 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 . После

фильтрации растворитель удаляли под вакуумом, и остаток дважды совместно выпаривали с *i*-пропиловым эфиром.

с. Трет-бутиловый эфир (7 ммоль) перемешивали в течение ночи при КТ в 4 М НСl в диоксане (7 мл, 27 ммоль). После удаления растворителя остаток дважды совместно выпаривали с *i*-пропиловым эфиром.



Получение 2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты S24

1. К суспензии этилового эфира DL-пиперидин-2-карбоновой кислоты (38 ммоль) CH₂Cl₂ (150 мл) добавляли Et₃N (95 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли сульфонилхлорид (42 ммоль) в раствор CH₂Cl₂ (30 мл) и в течение 2 ч. перемешивали при КТ. Органическую фазу экстрагировали посредством 1 М НСl (250 мл) и H₂O (250 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток совместно выпаривали с *i*-пропиловым эфиром и продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

2. К раствору сложного эфира (38 ммоль) в смеси растворителей из метанол/диоксан/4 М NaOH (15/4/1) (57 ммоль NaOH) при помешивании при КТ добавляли 4 М NaOH (113 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Органический растворитель удаляли под вакуумом, остаток разбавляли с этилацетатом (300

мл) и экстрагировали с помощью 1 М KHSO_4 (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (200 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

3. К раствору карбоновой кислоты (27 ммоль) в ТГФ (135 мл) медленно при помешивании при 0°C добавляли 2 М $\text{BN}_3 \times \text{DMC}$ в ТГФ (82 ммоль). После дополнительного охлаждения в течение 30 мин. перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя получали сырой продукт, который без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

4. К раствору *трет.*-бутилового эфира бромуксусной кислоты (40 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли *n*- Bu_4NCl (8.8 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 35%-ый NaOH (150 мл) и затем по каплям спирт (27 ммоль), растворенный в толуоле (50 мл). После помешивания в течение 1,5 ч. при КТ органическую фазу отделяли, экстрагировали водой (4 x 150 мл) и насыщенным раствором NaCl (150 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией.

5. *Трет.*-бутиловый эфир (16 ммоль) перемешивали в течение ночи при КТ в 4 М HCl в диоксане (70 мл, 27 ммоль) при КТ. После удаления растворителя сырой продукт очищали колоночной хроматографией.

Получение 2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты S23

1. К суспензии метилового эфира DL-пирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид (36 ммоль) в CH_2Cl_2 (180 мл) добавляли Et_3N (181 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли сульфонилхлорид (40 ммоль) в растворе CH_2Cl_2 (30 мл) и перемешивали в течение 2 ч. при КТ. Органическую фазу экстрагировали с помощью 1 М HCl (250 мл), H_2O (250 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель

удаляли под вакуумом. Остаток совместно выпаривали с *i*-пропиловым эфиром и продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

2. К раствору сложного эфира (36 ммоль) в смеси растворителей из метанол/диоксан/4 М NaOH (15/4/1) (54 ммоль NaOH) добавляли при помешивании при КТ 4 М NaOH (108 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч.

Органический растворитель удаляли под вакуумом, остаток разбавляли этилацетатом (300 мл) и экстрагировали с помощью 1 М KHSO₄ (300 мл).

Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (200 мл).

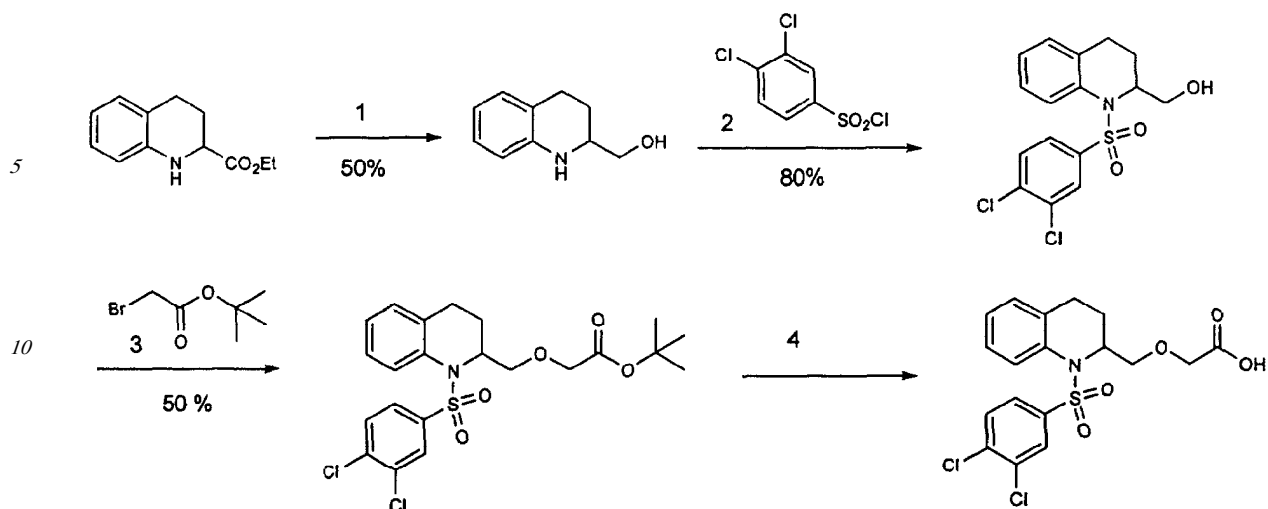
Отделенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

3. К раствору карбоновой кислоты (28 ммоль) в ТГФ (140 мл) добавляли при помешивании медленно при 0°C 2 М ВН₃ х ДМС в ТГФ (86 ммоль). После дополнительного охлаждения в течение 30 мин. перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя получали сырой продукт, который без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

4. К раствору *трет.*-бутилового эфира бромуксусной кислоты (42 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли *n*-Bu₄NCl (9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 35%-ый NaOH (150 мл) и затем по каплям спирт (28 ммоль), растворенный в толуоле (50 мл). После помешивания в течение 1,5 ч. при КТ органическую фазу отделяли, экстрагировали водой (4 x 150 мл) и насыщенным раствором NaCl (150 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией.

5. *Трет.*-бутиловый эфир (16 ммоль) перемешивали в течение ночи при КТ в 4 М HCl в диоксане (70 мл, 27 ммоль) при КТ. После удаления растворителя сырой продукт очищали колоночной хроматографией.

Получение 2-((1-(3,4-дихлорофенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-2-ил)метокси)уксусной кислоты S35



1. Сложный этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (25 ммоль) в ТГФ (5 мл/ммоль) при 0°C добавляли по каплям к суспензии ЛАН (2 экв.) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при КТ и затем в течение 4 ч. нагревали в колбе с обратным холодильником. После добавления водного насыщенного раствора Na_2SO_4 фильтровали, и органический растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (3:7 этилацетат/гексан). Выход: 50 %

2. К охлажденной до 0°C суспензии спирта (16 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл/ммоль) добавляли пиридин (5 экв.), DMAP (0.5 экв) и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (1.2 экв.), растворенный в CH_2Cl_2 (50 мл). После перемешивания при 0°C в течение 5 ч. добавляли CH_2Cl_2 и промывали водным раствором сульфата меди, водой и насыщенным раствором NaCl . После высушивания над сульфатом натрия и фильтрации растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (5:95 этилацетат/ CH_2Cl_2). Выход: 80 %

3. К охлажденной до 0°C суспензии NaNH (2 экв.) в ТГФ (300 мл) при помешивании по каплям добавляли раствор сульфонида (16 ммоль), растворенный в ТГФ (100 мл). После помешивания в течение 45 мин. при этой температуре добавляли раствор *трет.*-бутилового эфира бромуксусной кислоты (1.5 экв) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч. до 50°C. Затем охлаждали до 0°C, туда добавляли лед и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaCl и высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации растворитель удаляли под

вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (1:9
этилацетат/гексан). Выход: 50 %

4. К раствору *трет*-бутилового эфира (1 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл/ммоль)
добавляли при помешивании TFA (13 экв.) при температуре 0°C . После
помешивания в течение 3 ч. при 0°C растворитель удаляли под вакуумом.
Сырой продукт применяли без дополнительной переработки.

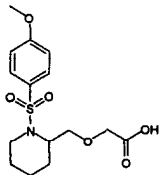
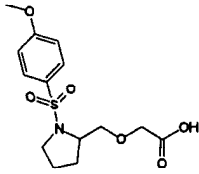
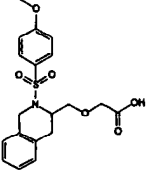
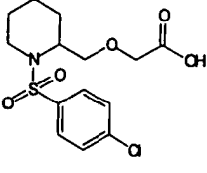
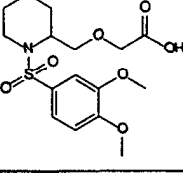
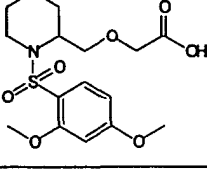
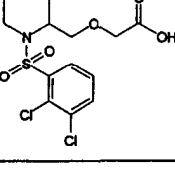
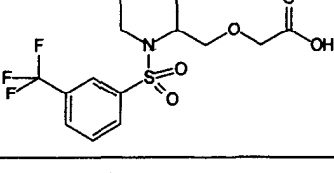
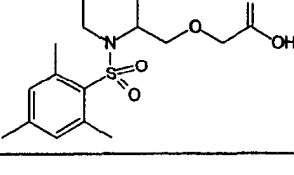
Получение 4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонилхлорида

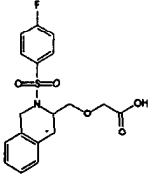
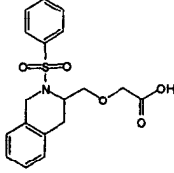
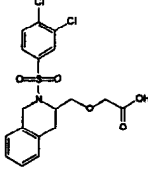
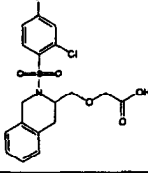
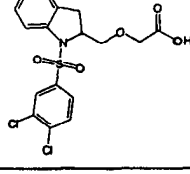
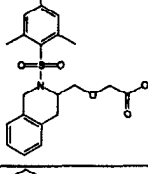
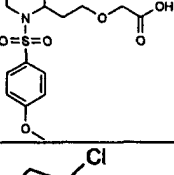
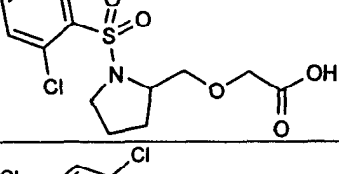
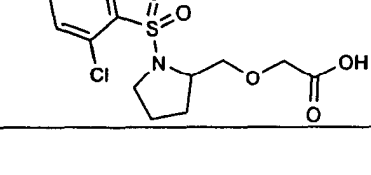


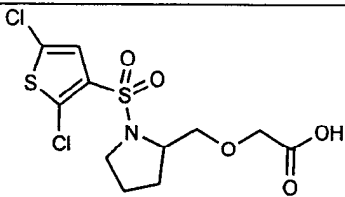
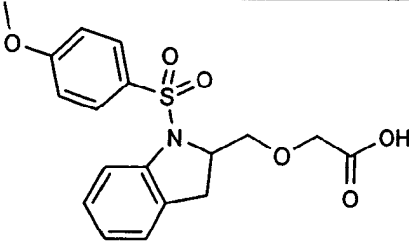
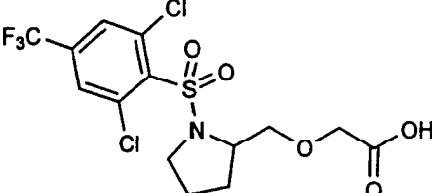
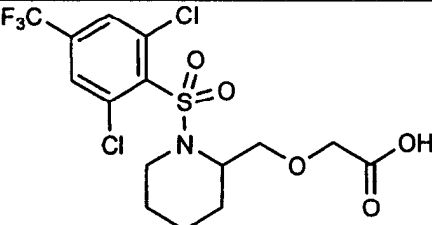
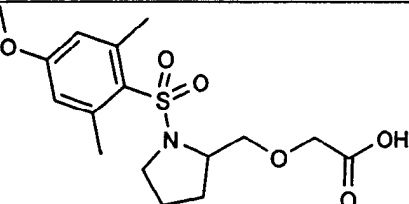
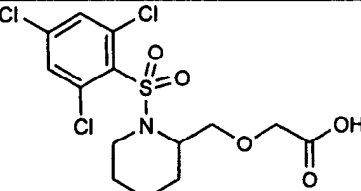
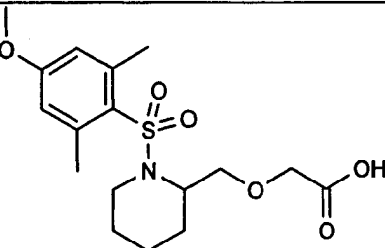
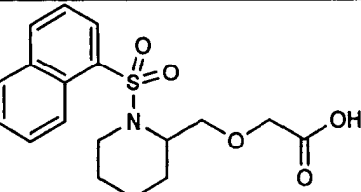
К раствору 3,5-диметиланизола (102.5 г, 753 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 л)
охлажденному до 0°C добавляли по каплям хлорсульфокислоту (251 мл, 3763
ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл). Через 10 мин. реакционную смесь добавляли на лед
(1 л) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (1 x 250 мл). Органическую фазу
промывали водой (1 л и водным насыщенным раствором NaCl (1 л)). После
высушивания над Na_2SO_4 и фильтрации растворитель удаляли под вакуумом.
Продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, гептан/ CH_2Cl_2 , 5:1).
Выход: 63.5 г, 36%

В соответствии с этими методами были получены следующие элементарные
звенья:

Элементарное звено	Структура	Метод синтеза
S1		1
S2		1

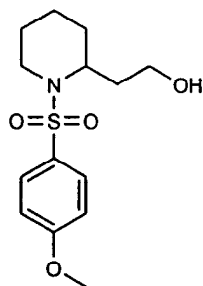
Элементарное звено	Структура	Метод синтеза
S3		1
S4		1
S5		1
S6		1
S7		1
S8		1
S9		1
S10		1
S11		1

Элементарное звено	Структура	Метод синтеза
S12		1
S13		1
S14		1
S15		1
S16		2
S17		1
S18		1
S19		1b
S20		1c

Элементарное звено	Структура	Метод синтеза
S21		1с
S22		2
S23		-
S24		-
S25		1b
S26		1с
S27		3а
S28		1

Элементарное звено	Структура	Метод синтеза
S29		3a
S30		1
S31		3b
S32		3a
S33		3a
S34		3a
S35		-

S18 был получен из элементарного звена

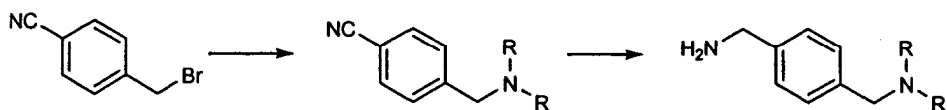


согласно методу 1.

Используемые амины были приобретены в продаже или были получены согласно известным специалистам в данной области техники методами соответственно так, как объяснено в дальнейшем. Для синтезов были использованы следующие аминные элементарные звенья:

Получение аминных элементарных звеньев A1 – A4

Метод 1



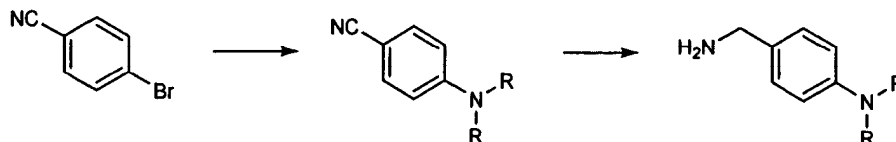
1. 4-бромметилбензонитрил (500 мг, 2.55 ммоль), K_2CO_3 (388 мг, 2.8 ммоль), амин (2.8 ммоль) и ДМФ (6 мл) перемешивали при КТ в течение 0,5 – 3 ч. и затем в течение 2 – 6 ч. Нагревали до 80 -90°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, добавляли воду (18 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. при 0 - 5°C. Осадки отфильтровывали и промывали холодной водой (2 x 10 мл) и высушивали под вакуумом. Фильтраты экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Органический растворитель удаляли.

2. К перемешиваемой суспензии ЛАН (4 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям раствор стадии 1 (1 ммоль), растворенный в ТГФ (5 мл) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C, через 16 – 20 ч. охлаждали при охлаждении льдом и по каплям смешивали с водным насыщенным раствором Na_2SO_4 . После фильтрации и промывания остатка этилацетатом (3 x 10 мл) растворитель значительно удаляли и при 0 - 5°C

вводили HCl-газ. Осадок отфильтровывали и промывали простым эфиром. Получали амин гидрохлориды в качестве продуктов, которые применяли без дополнительной переработки.

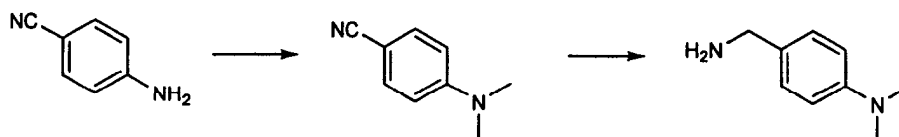
Получение аминных элементарных звеньев А6, А8

Метод 2



1. Реакционную смесь 4-бензонитрила (2 ммоль), амин (3 ммоль), K_2CO_3 (4 ммоль), CuI (0.2 ммоль) и L-пролин (0.4 ммоль) в ДМСО (4 мл), нагревали при 80 - 90°C в течение 40 ч. при помешивании. После добавления воды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором $NaCl$ и высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации и удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (30% этилацетат/ CH_2Cl_2).
2. К перемешиваемой суспензии ЛАН (4 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям раствор стадии 1 (1 ммоль), растворенный в ТГФ (5 мл) под атмосферой азота. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч., охлаждали при охлаждении льдом и по каплям смешивали с водным насыщенным раствором Na_2SO_4 . После фильтрации остаток промывали смесью растворителей (этилацетат и 10% метанол, 3 x 10 мл). После удаления растворителя получали амины, которые применяли без дополнительной переработки.

Получение 4-(аминометил)-N,N-диметиланилина А5

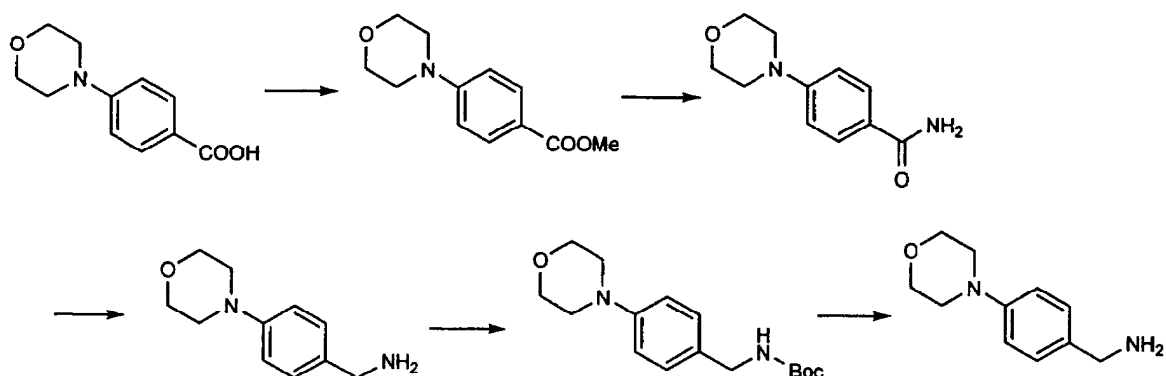


1. К перемешиваемой суспензии 4-аминобензонитрила (0.5 г, 4.23 ммоль) в 10%-ом водном растворе Na_2CO_3 (18 мл) добавляли по каплям Me_2SO_4 (1.01 мл, 10.57 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Затем снова добавляли Me_2SO_4 (1.01 мл, 10.57 ммоль) и 10%-ый

водный раствор Na_2CO_3 (18 мл). После добавления воды экстрагировали этилацетатом. Отделенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaCl и высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации и удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (5 % этилацетат/гексан).

2. К перемешиваемой суспензии ЛАН (4 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям раствор стадии 1 (1 ммоль), растворенный в ТГФ (5 мл) под атмосферой азота. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч., охлаждали при охлаждении льдом и по каплям смешивали водным насыщенным раствором Na_2SO_4 . После фильтрации остаток промывали смесью растворителей (этилацетат и 10% метанол, 3 x 10 мл). Растворитель значительно удаляли под вакуумом и амин путем введения HCl -газа получали как гидрохлорид.

Получение (4-морфолинофенил)метанамина A7



1. Реакционную смесь 4-морфолинбензойной кислоты (0.5 г) и метанольного раствора HCl (6 мл, 4%) при помешивании нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. После удаления растворителя под вакуумом остаток смешивали с водой (10 мл) и нейтрализовали водным насыщенным раствором NaHCO_3 . Раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации и удаления растворителя получали продукт, который без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

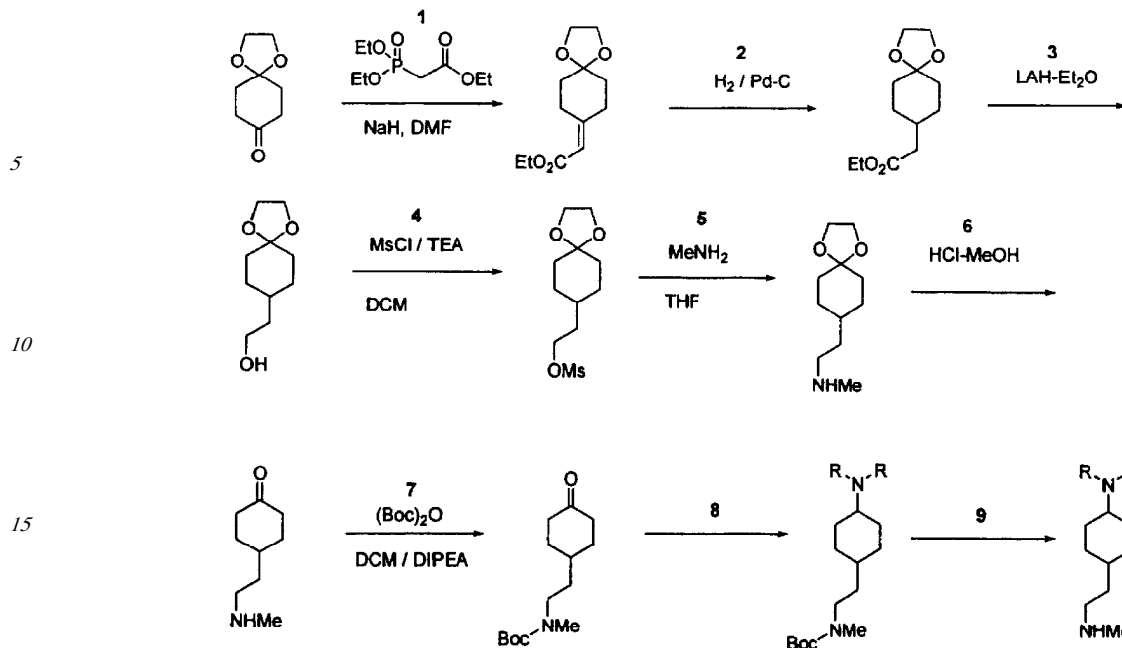
2. Реакционную смесь продукта стадии 1 (4 г), NH_3 (25 мл) и метанол (20 мл) нагревали в автоклаве (давление 50 кг/с) в течение 4 дн. до 120°C . После удаления растворителя под вакуумом продукт очищали колоночной хроматографией (50% этилацетат/гексан).

3. К раствору амида из стадии 2 (1 г, 4.84 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли при помешивании $\text{BN}_3 \times \text{DMS}$ (1.86 мл, 19.4 ммоль) при 0°C под атмосферой азота. Реакционную смесь в течение 18 ч. нагревали в колбе с обратным холодильником, охлаждали и смешивали с метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в этилацетате и промывали водным насыщенным раствором NaCl . После фильтрации и высушивания над Na_2SO_4 растворитель удаляли под вакуумом и продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

4. К раствору амина из стадии 3 (0.67 г) растворенного в ТГФ (12 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.82 мл, 3.83 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. Затем растворитель удаляли под вакуумом и продукт очищали колоночной хроматографией (10% этилацетат/гексан).

5. К Boc -защищенному продукту из стадии 4 (280 мг) добавляли раствор HCl -газа в этилацетате (4%) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток немного ресуспендировали в этилацетате. После фильтрации и сушки под вакуумом получали продукт как амин гидрохлорид.

Получение N,N-диметил-4-(2-(метиламино)этил)циклогексанамина A9 и N-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)этанамина A10



1. К охлажденной до 0°C суспензии NaH (10 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли раствор триэтилфосфоацетата (11 ммоль) в ТГФ (50 мл) и оставляли реакционную смесь перемешивать в течение 30 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли 1,4-диокса-спиро[4.5]декан-8-он (10 ммоль) в ТГФ (50 мл) и перемешивали в течение 16 ч. После добавления льда и водного насыщенного раствора NaCl промывали водную фазу этилацетатом и органическую фазу водой и водным насыщенным раствором NaCl. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и после фильтрации растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (20% этилацетат/гексан). Выход: 90%

2. Раствор сложного эфира (10 ммоль) в MeOH (30 мл) гидрировали под аргоном с 10% Pd/C (50%) с водородом в течение 16 ч. После фильтрации через целит остаток промывали с помощью MeOH и растворитель объединенных органических фаз удаляли под вакуумом. Продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

3. К охлажденной до 0°C суспензии LaH (10 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли раствор этилового эфира (1,4-диокса-спиро[4.5]дец-8-ил)уксусной кислоты (10 ммоль) в ТГФ (50 мл) в течение 30 мин. После окончательной реакции сложного эфира раствор охлаждали до 0°C, смешивали с водным насыщенным раствором Na₂SO₄ и отфильтровывали через целит.

Растворитель удаляли под вакуумом и продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.

4. К раствору спирта (10 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (11 ммоль) при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивали 2 ч. и затем разбавляли с CH_2Cl_2 . После экстрагирования водным насыщенным раствором NaCl высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации и удаления растворителя получали сырой продукт с выходом в 80%.

5. К раствору Ms-защищенного спирта (5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 2 М раствор метиламина в CH_2Cl_2 (10 мл) и реакционный раствор нагревали в течение 16 ч. при 100°C . После удаления растворителя под вакуумом сырой продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии. Выход сырого продукта: 90%

6. К [2-(1,4-диокса-спиро[4.5]дес-8-ил)-этил]-метиламину (10 ммоль) при 0°C добавляли 6 N HCl (20 мл) и перемешивали в течение 16 ч. при 25°C . Водный раствор экстрагировали этилацетатом и затем с помощью 6 N NaOH устанавливали до pH 14. Водную фазу экстрагировали посредством CH_2Cl_2 и органическую фазу промывали водой и водным насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и после фильтрации растворитель удаляли. Сырой продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии. Выход сырого продукта: 80%

7. К раствору 4-(2-метиламино-этил)-циклогексанона (15 ммоль) в CH_2Cl_2 (45 мл) добавляли диизопропиламин (37.5 ммоль) и ди-трет.-арилбутилдикарбонат (22.5 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После добавления CH_2Cl_2 экстрагировали водой и водным насыщенным раствором NaCl . Отделенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации растворитель удаляли под вакуумом, и продукт очищали колоночной хроматографией (5% метанол/ CH_2Cl_2). Выход: 70%

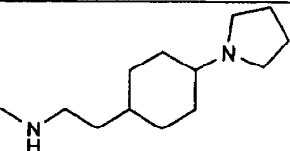
8. К раствору кетона (1 экв.) в метаноле (10 мл/ммоль) добавляли соответствующий амин (1.5 экв.), цианоборгидрид натрия (2 экв.) и уксусную кислоту (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°C . Затем к этому добавляли лед, и растворитель удаляли под вакуумом. После добавления этилацетата экстрагировали сначала водным насыщенным раствором Na_2CO_3 и затем водным насыщенным раствором NaCl . Отделенную

органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (3% метанол/ CH_2Cl_2).

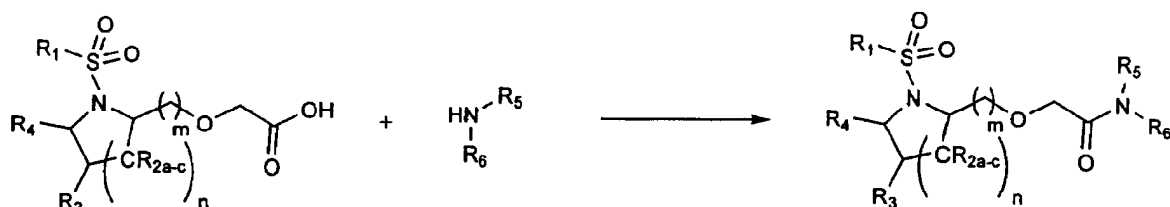
9. Вос-защищенный предшественник при 0°C смешивали с 20%-ым TFA в CH_2Cl_2 (5 мл/ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и амин применяли как TFA соль в последующем синтезе.

Аминные элементарные звенья:

Элементарное звено	Структура	Методы синтеза
A1		1
A2		1
A3		1
A4		1
A5		-
A6		2
A7		-
A8		2
A9		-

Элементарное звено	Структура	Методы синтеза
A10		-

Получение примерных соединений путем амидного образования в параллельном синтезе:



Метод параллельного синтеза 1

К 105 μ моль CDI-раствора (0,105 М в CH_2Cl_2 , 1 мл добавляли раствор кислоты (0,05 М в CH_2Cl_2 , 2 мл) и 1 ч. встряхивали при КТ. Затем при КТ добавляли 100 μ моль раствора амина (0,1 М в CH_2Cl_2) и встряхивали в последующие 12 ч. при КТ. Затем реакционную смесь смешивали с 3 мл воды, взбалтывали в течение 15 мин. и органическую фазу отделяли. После отгонки растворителя сырые продукты анализировали с помощью LC-МС и очищали посредством ВЭЖХ.

Метод параллельного синтеза 2

При КТ помещали 100 μ моль раствора кислоты (0,05 М в CH_2Cl_2 , 2 мл) и смешивали с 105 μ моль CDI-раствора (0,105 М в CH_2Cl_2 , 1 мл). Через 1 ч. перемешивания при КТ к реакционному раствору пипетировали 100 μ моль соответствующего амина (0,1 М в CH_2Cl_2). Реакционный раствор перемешивали 16 ч. при КТ. Затем добавляли 3 мл воды и 30 мин. встряхивали и перемешивали. Магнитный мешальник отфильтровывали, и сосуд промывали с помощью 1,5 мл CH_2Cl_2 .

Водную фазу снимали и отводили. Органическую фазу смешивали с 3 мл H_2O и 0,5 мл CH_2Cl_2 , встряхивали и 15 мин. интенсивно перемешивали. После центрифугирования водную фазу отделяли и отводили. Органическую фазу аналогично второй раз экстрагировали с помощью 3 мл насыщенного раствора NaCl . Затем органическую фазу снимали, добавляли в химическую пробирку и

высушивали через MgSO_4 -картуш. После отгонки растворителя сырые продукты анализировали с помощью LC-МС и очищали посредством ВЭЖХ.

Метод параллельного синтеза 3

Кислоту (50 мг, 1 экв.) подвергали взаимодействию с амином (50-70 мг, 1.2 экв.) в CH_2Cl_2 (3 мл/ммоль) при применении реагентов сочетания EDCI (1.5 экв.), HOBT (1 экв.) и DIPEA (2 экв.). После удаления растворителя продукты очищали колоночной хроматографией.

Метод параллельного синтеза 4

Кислоты (50 мг, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (3 мл/ммоль) перемешивали с EDCI (1.5 экв.), HOBT (1 экв.) и DIPEA (1.5 экв.) в течение 15 мин. при 25 °С.

Раствор соли амин-TFA (1.2 экв.) в CH_2Cl_2 (1 мл/ммоль) при 0°С смешивали с DIPEA (4 экв.) и добавляли к раствору кислоты.

Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°С и затем разбавляли с CH_2Cl_2 . Отделенную органическую фазу экстрагировали водным раствором NH_4Cl , раствором Na_2CO_3 , раствором NaCl и затем высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации и удаления растворителя продукты очищали колоночной хроматографией.

Следующие соединения получены согласно одному из этих методов для параллельного синтеза.

Пример	Метод	Масса	Пример	Метод	Масса
1	1	543,28	353	2	529,3
2	1	557,29	354	2	545,1
3	1	558,29	355	2	539,1
4	1	601,13	356	2	579
5	2	568,31	357	2	593,1
6	1	535,25	358	2	603
7	1	572,30	359	2	559,1
9	2	579,17	360	2	539,1
10	1	587,12	361	2	531,3
11	1	517,26	362	2	543,3
12	1	541,30	363	2	467,3
13	1	602,13	364	2	543,3

Пример		Метод	Масса	Пример		Метод	Масса
14		1	543,28	365		2	529,3
15		1	616,14	366		2	478,2
16		2	601,16	367		2	545,3
17		1	565,16	368		2	573,3
18		1	544,27	369		2	516,2
19		1	491,28	370		2	497,2
20		1	559,20	371		2	500,2
21		1	545,26	372		2	448,2
22		2	546,25	373		2	543,3
23		2	499,25	374		2	507,3
24		1	559,27	375		2	467,3
25		2	556,31	376		2	618,2
26		1	517,16	377		2	531,3
27		2	505,30	378		2	583,2
28		1	546,18	379		2	455,3
29		1	588,11	380		2	497,3
30		1	603,11	381		2	597,2
31		2	527,28	382		2	607,2
32		1	546,18	383		2	571,3
33		2	590,29	384		2	563,2
34		1	549,27	385		2	543,3
35		1	503,25	386		2	559,3
36		1	545,19	387		2	547,3
37		1	561,10	388		2	529,3
38		1	565,16	389		2	545,1
39		1	583,13	390		2	545,1
40		1	558,29	391		2	533,1
41		2	589,30	392		2	601,1
42		1	560,20	393		2	497,1
43		1	626,25	394		2	505
44		1	569,12	395		2	532,2
45		1	602,13	396		2	532,2
46		1	507,14	397		2	568,3
47		1	565,26	398		2	543,3
48		2	600,37	399		2	521,3
49		1	589,10	400		2	571,3
50		2	577,26	401		2	572,3

Пример		Метод	Масса	Пример		Метод	Масса
51		1	579,17	402		2	598,2
52		1	521,29	403		2	553,2
53		1	555,14	404		2	593,1
54		1	531,17	405		2	607,1
55		1	545,26	406		2	617,1
56		1	525,13	407		2	573,1
57		1	538,15	408		2	553,2
58		2	534,25	409		2	515,3
59		1	543,12	410		2	492,2
60		1	529,26	411		2	586,3
61		1	551,25	412		2	524,3
62		1	532,17	413		2	495,3
63		1	563,28	414		2	543,3
64		1	513,27	415		2	557,3
65		2	581,15	416		2	478,2
66		1	459,22	417		2	604,3
67		2	575,28	418		2	543,3
68		1	545,19	419		2	543,3
69		1	569,29	420		2	526,2
70		1	567,17	421		2	557,3
71		1	573,10	422		2	563,3
72		1	546,18	423		2	549,2
73		1	547,09	424		2	531,3
74		1	587,12	425		2	476,2
75		2	590,29	426		2	478,2
76		1	527,28	427		2	526,2
77		2	529,26	428		2	543,3
78		1	601,16	429		2	529,3
79		1	601,16	430		2	543,3
80		1	542,29	431		2	544,3
81		2	587,14	432		2	558,3
82		1	579,17	433		2	558,3
83		2	575,28	434		2	558,3
84		1	555,14	435		2	545,3
85		1	534,18	436		2	531,2
86		1	543,12	437		2	545,3
87		1	510,23	438		2	531,2

Пример		Метод	Масса	Пример		Метод	Масса
88		1	520,17	439		2	545,3
89		1	511,11	440		2	591,1
90		2	535,30	441		2	593,3
91		2	529,26	442		2	543,1
194		4	563,3	443		2	517,2
209		4	537,3	444		2	533,2
213		4	595,2	445		2	515,3
216		4	621,2	446		2	572,3
218		2	553,2	447		2	501,2
219		1	515,3	448		2	515,3
220		1	598,2	449		2	515,3
221		1	536,3	450		2	543,3
222		2	552,3	451		2	555,1
223		2	589,3	452		2	506,2
224		2	603,1	453		2	525,1
225		2	505,3	454		2	557,1
226		2	499,3	455		2	539,1
227		2	529,3	456		2	525,1
228		2	541,3	457		2	553,2
229		2	527,3	458		2	539,1
230		2	528,3	459		2	511,1
231		2	520,3	460		2	515,3
232		2	534,3	461		2	501,2
233		2	594,2	462		2	559,2
234		2	596,3	463		2	537,2
235		2	513,3	464		2	537,2
236		2	501,2	465		2	569,2
237		2	501,2	466		2	475,2
238		2	501,2	467		2	453,2
239		2	489,2	468		2	570,2
240		2	535,3	469		2	604,2
241		2	557,3	470		2	589,3
242		2	453,2	471		2	528,3
243		2	513,2	472		2	574,2
244		2	511,2	473		2	543,3
245		2	543,3	474		2	553,3
246		2	529,3	475		2	557,3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пример	Метод	Масса	Пример	Метод	Масса
247	2	501,2	476	2	453,2
248	2	496,3	477	2	528,3
249	2	627,3	478	2	531,1
250	2	483,3	479	2	577,3
251	2	593,2	480	2	539,1
252	2	573,3	481	2	593,1
253	2	619,1	482	2	499,1
254	2	610,2	483	2	477,1
255	2	627,2	484	2	594,1
256	2	604,1	485	2	528,1
257	2	463,2	486	2	547,1
258	2	496,2	487	2	577,1
259	2	440,2	488	2	552,2
260	2	522,3	489	2	541,2
261	2	516,3	490	2	529,3
262	2	542,3	491	2	531,2
263	2	571,3	492	2	521,3
264	2	521,2	493	2	550,2
265	2	589,1	494	2	485,2
266	1	547,2	495	2	570,2
267	2	522,3	496	2	596,2
268	2	535,3	497	2	511,1
269	2	546,3	498	2	555,1
270	2	552,3	499	2	545,2
271	2	487,2	500	2	544,3
272	2	487,2	501	2	485,2
273	2	487,2	502	2	562,2
274	2	502,2	503	2	561,3
275	2	598,3	504	2	486,2
276	2	611,3	505	2	529,3
277	2	605,3	506	2	502,1
278	2	546,2	507	2	551,3
279	2	559,2	508	2	551,3
280	2	570,2	509	2	583,2
281	2	576,2	510	2	489,2
282	2	511,1	511	2	549,2
283	2	526,1	512	2	543,3

5

10

15

20

25

30

35

40

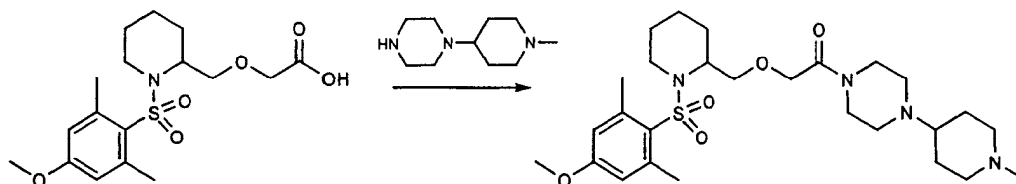
45

50

Пример	Метод	Масса	Пример	Метод	Масса
284	2	553,2	513	2	541,2
285	2	532,2	514	2	584,2
286	2	545,2	515	2	567,1
287	2	556,2	516	2	519,2
288	2	545,3	517	2	453,2
289	2	533,2	518	2	493,3
290	2	545,3	519	2	509,3
291	2	481,3	520	2	507,3
292	2	568,3	521	2	572,3
293	1	539,1	522	2	481,3
294	2	613,3	523	2	481,3
295	2	497,1	524	2	536,3
296	2	537,1	525	2	526,2
297	2	553,1	526	2	572,2
298	2	551,1	527	2	536,1
299	2	529,3	528	2	553,2
300	2	543,3	529	2	553,2
301	2	530,3	530	2	555,2
302	2	544,3	531	2	541,2
303	2	529,3	532	2	495,3
304	2	559,3	533	2	549,3
305	2	502,2	534	2	551,3
306	2	531,2	535	2	450,2
307	2	519,2	536	2	512,2
308	2	531,2	537	2	546,2
309	2	503,2	538	2	572,2
310	2	529,3	539	2	518,2
311	2	549,2	540	2	542,2
312	2	527,2	541	2	542,2
313	2	553,2	542	2	530,2
314	2	567,2	543	2	542,2
315	2	553,2	544	2	526,2
316	2	526,1	545	2	512,2
317	2	555,1	546	2	497,2
318	2	543,1	547	2	555,3
319	2	555,1	548	2	566,3
320	2	553,2	549	2	569,2

Пример	Метод	Масса	Пример	Метод	Масса
321	2	573,1	550	2	593,1
322	2	539,1	551	2	594
323	2	553,2	552	2	493,1
324	2	541,1	553	2	582,1
325	2	541,1	554	2	616,1
326	2	539,1	555	1	530,3
327	2	587,1	556	1	545,2
328	2	575,1	557	1	572,3
329	2	573,1	558	1	531,2
330	2	566,1	559	2	560,3
331	2	579,2	560	2	586,3
332	2	590,1	561	2	540,3
333	2	596,2	562	2	598,3
334	2	613,1	563	2	612,3
335	2	546,1	564	2	534,2
336	2	531,2	565	2	546,2
337	2	517,2	566	2	520,2
338	2	511,1	567	2	532,2
339	2	497,1	568	2	533,2
340	2	575,3	569	2	588,2
341	2	566,4	570	2	600,2
342	2	583,3	571	2	546,3
343	2	467,3	572	2	534,3
344	2	497,3	573	2	548,3
345	2	461,2	574	2	621,1
346	2	535,2	575	3	533,1
347	2	529,3	576	3	489,2
348	2	569,2	577	3	503,3
349	2	583,2	578	3	547,1
350	2	593,2	579	3	531,2
351	2	557,3	580	3	575,1
352	2	549,2	581	3	589,1

Пример 8: 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон



Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-
 ил)метокси)уксусной кислоты (250 мг, 0.673 ммоль) в дихлорметане (15 мл)
 смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (114 мг, 0.706 ммоль) и
 перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 1-(1-
 метилпиперидин-4-ил)пиперазина (123 мг, 0.673 ммоль) в дихлорметане (5 мл)
 и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После
 этого реакционную смесь экстрагировали водой (20 мл) и насыщенным
 раствором хлорида натрия (20 мл) и органическую фазу высушивали
 сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали
 путем флеш-хроматографии с дихлорметан / метанол (97:3 → 90:10).

Выход: 296 мг (82 %), коричневая смола

¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆): 1.27 (1H); 1.42 (1H); 1.55 (4H); 1.69 (2H); 1.79 (1H);
 1.89 (2H); 2.18 (3H); 2.40 (4H); 2.53 (6H); 2.83 (2H), 2.95 (1H); 3.26 (4H); 3.38 (3H);
 3.50 (1H); 3.66 (1H), 3.80 (4H); 4.05 (2H); 6.79 (2H).

Получение гидрохлорида:

Пример 97 :

**2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-
 (4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид**

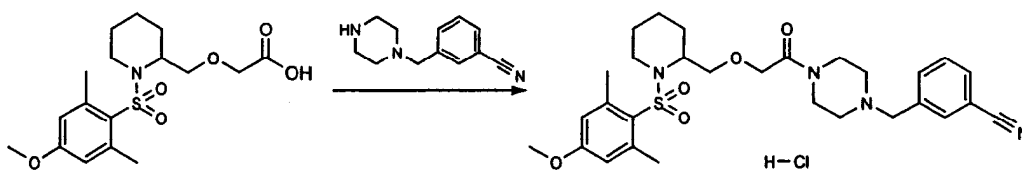
Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-
 ил)метокси)уксусной кислоты (600 мг, 1.615 ммоль) в дихлорметане (15 мл)
 смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (272 мг, 1.696 ммоль) и
 перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 1-(1-
 метилпиперидин-4-ил)пиперазина (293 мг, 1.615 ммоль) в дихлорметане (5 мл)
 и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После
 этого реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором
 гидрокарбоната натрия (20 мл) и затем водную фазу экстрагировали
 дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали

насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш-хроматографии с дихлорметан / метанол (5:1). 2-((1-(4-метокси-2,6-
 5 диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон (590 мг, 1.105 ммоль) растворяли в метилэтилкетон / этаноле (1:1) (20 мл) [плюс несколько капель ацетона] и медленно смешивали с
 10 хлортриметилсиланом (168 μ л, 1.326 ммоль). Затем добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и смесь перемешивали 1 ч. при 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывали, высушивали при исключении воздуха и промывали
 15 диэтиловым эфиром.

Выход: 430 мг (44 %), белое твердое вещество

ВЭЖХ-МС, m/z 537.2 (MH^+)

**Пример 92: 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-
 20 диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид**



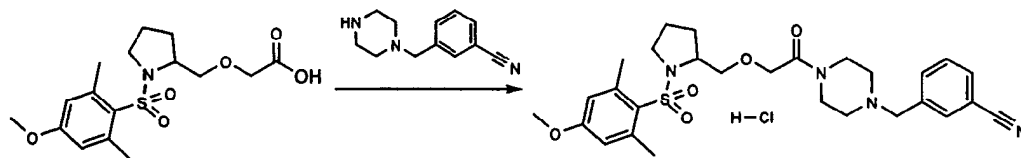
Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-
 35 ил)метокси)уксусной кислоты (150 мг, 0.404 ммоль) в дихлорметан (4 мл) смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (68 мг, 0.424 ммоль) и 1 ч. перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 3-
 (пиперазин-1-илметил)бензонитрила (81 мг, 0.404 ммоль) в дихлорметан (1 мл) и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После
 40 этого реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали
 45 насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш-хроматографии с этилацетат / гексан (20:1). 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-
 50 диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (100 мг, 0.180 ммоль) растворяли в метилэтилкетоне (3

мл) и медленно смешивали с хлортриметилсиланом (27 μ л, 0.216 ммоль).
Затем добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и смесь перемешивали 1 ч. при 0
°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, при исключении воздуха
высушивали и промывали диэтиловым эфиром.

Выход: 100 мг (42 %), белое твердое вещество

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.24 (1H); 1.54 (4H); 1.79 (1H); 2.53 (6H); 2.79 (3H);
2.94 (2H); 3.10 (1H); 3.28 (3H); 3.36 (5H); 3.55 (1H); 3.69 (1H); 3.85 (1H); 4.12 (2H);
4.39 (2H); 6.79 (2H); 7.69 (1H); 7.95 (2H); 8.10 (1H); 11.65 (1H).

**Пример 93 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-
диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-
ил)метил)бензонитрил гидрохлорид**



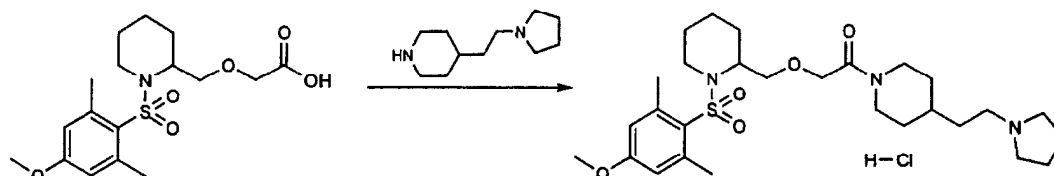
Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-
ил)метокси)уксусной кислоты (150 мг, 0.420 ммоль) в дихлорметане (7 мл)
смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (71 мг, 0.441 ммоль) и
перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 3-
(пиперазин-1-илметил)бензонитрила (84 мг, 0.420 ммоль) в дихлорметан (3 мл)
и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После
этого реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором
гидрокарбоната натрия (10 мл) и затем водную фазу экстрагировали
дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали
насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали сульфатом
натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш-
хроматографии с этилацетат / гексан / раствор аммиака (25 % водн.) (100:10:1).
3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-
ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (190 мг, 0.351 ммоль)
растворяли в ацетоне / диэтиловый эфир (1:1; 8 мл) и медленно смешивали с
хлортриметилсиланом (89 μ л, 0.702 ммоль). Затем добавляли диэтиловый
эфир (10 мл) и смесь 1 ч. при 0 °C перемешивали. Образовавшийся осадок

отфильтровывали, высушивали при исключении воздуха и промывали диэтиловым эфиром.

Выход: 200 мг (83 %), белое твердое вещество

ВЭЖХ-МС, m/z 541.2 (MH^+)

Пример 94: 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид

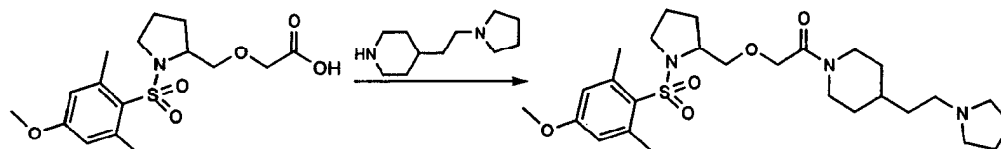


Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (150 мг, 0.404 ммоль) в дихлорметане (4 мл) смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (68 мг, 0.424 ммоль) и перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидина (73 мг, 0.404 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После этого реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш-хроматографии с этилацетат / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (400:100:5). 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон (160 мг, 0.299 ммоль) растворяли в метилэтилкетоне (3 мл) и медленно смешивали и триметилхлорсиланом (75 μ л, 0.358 ммоль). Затем добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и смесь 1 ч. при 0 °C перемешивали. Образовавшийся осадок отфильтровывали, высушивали при исключении воздуха и промывали диэтиловым эфиром.

Выход: 100 мг (43 %), белое твердое вещество

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1.25 (1H); 1.60 (10H); 1.84 (4H); 1.97 (2H); 2.53 (6H); 2.92 (5H); 3.11 (2H); 3.30 (2H); 3.50 (1H); 3.66 (3H); 3.80 (5H); 4.03 (2H); 4.29 (1H); 6.80 (2H); 10.69 (1H).

Пример 95: 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

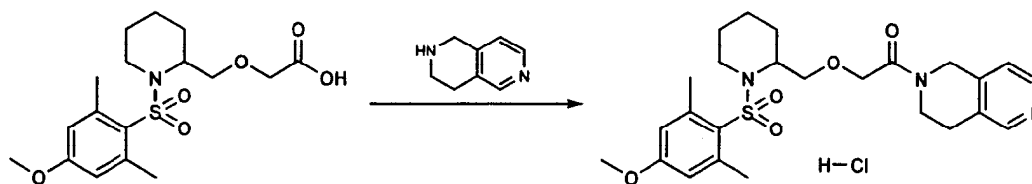


Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (150 мг, 0.420 ммоль) в дихлорметане (7 мл) смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (71 мг, 0.441 ммоль) и перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин (76 мг, 0.420 ммоль) в дихлорметан (3 мл) и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После этого реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл) и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш-хроматографии с этилацетат / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (400:100:5).

Выход: 190 мг (87 %), бесцветное масло

ВЭЖХ-МС, *m/z* 522.3 (MH⁺)

Пример 96: 1-(3,4-дигидро-2,6-нафтгиридин-2(1H)-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон гидрохлорид

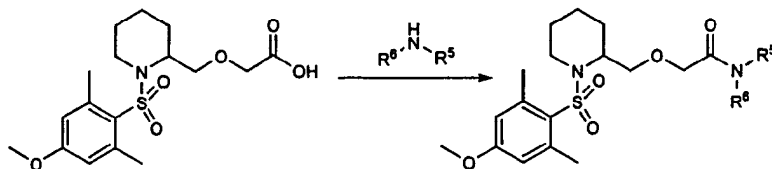


Раствор 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (150 мг, 0.404 ммоль) в дихлорметане (4 мл) смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (68 мг, 0.424 ммоль) и перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридина (54 мг, 0.404 ммоль) в дихлорметан (1 мл) и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. После этого реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш-хроматографии с этилацетат / метанол (20:1). 1-(3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон (197 мг, 0.404 ммоль) растворяли в метилэтилкетоне (5 мл) и медленно смешивали с хлортриметилсиланом (61 μ л, 0.516 ммоль). Затем добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и смесь перемешивали 1 ч. при 0 °C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, при исключении воздуха высушивали и промывали диэтиловым эфиром.

Выход: 135 мг (64 %), белое твердое вещество

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.25 (1H); 1.55 (4H); 1.80 (1H); 2.52 (6H); 2.96 (3H); 3.27 (2H); 3.58 (2H); 3.72 (2H); 3.77 (3H); 3.84 (1H) 4.20 (2H); 4.85 (2H), 6.77 (2H); 7.85 (1H); 8.69 (1H), 8.79 (1H); (ОН закрытый).

Взаимодействие 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (кислотное элементарное звено S27) с аминами ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$):



Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения были получены из кислотного элементарного звена S27 путем взаимодействия с

соответствующими аминами (R^5R^6NH) по точному образцу со способами, описанными для примеров 8 и 92 - 96. Используемые амины имеются в продаже, могут быть получены в соответствии с известными для специалиста в данной области техники методами или были синтезированы согласно описанным способам. Вместо растворителя дихлорметан при синтезе следующих примерных соединений был применен растворитель N,N-диметилформамид: пример 113, 143 и 146. Для получения примерных соединений, в которых были использованы амины, которые были не свободными основаниями, а соответствующими гидрохлоридами ($xHCl$), к реакции было добавлено соответствующее количество триэтиламина (экв $Et_3N = xHCl$). Для примера 99 образование гидрохлорида происходило аналогично способу, описанному для примера 97. Примеры 106 и 112 согласно следующему общему способу были переведены в соответствующие гидрохлориды ($xHCl$). Свободные основания каждый раз растворяли в небольшом количестве метилэтилкетона и смешивали с 2 М раствором хлороводорода в диэтиловом эфире (4 – 5 экв). При необходимости смесь охлаждали до 0 °С и / или смешивали с диэтиловым эфиром, прежде чем был отфильтрован гидрохлорид ($xHCl$).

Пример №	Амин (R^5R^6NH)	Выход (%)	МС, m/z (MH^+)
98	2-(пиперидин-4-ил)октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиазин тригидрохлорид	94	577,3
99	2-(пиперидин-4-ил)октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиазин тригидрохлорид	30	577,3
100	2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтгиридин тригидрохлорид	82	571,3
101 ¹	трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат	89	540,3
103	5-(пиперидин-4-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол	89	584,3
106	1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин	87	551,3
112	1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин	69	537,3
113	4-(пиперазин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин	78	574,2
143	2-(1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)этанамина дигидрохлорид ²	55	559,2
146	(4-метилпиперазин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанон гидрохлорид ($xHCl$)	66	565,2

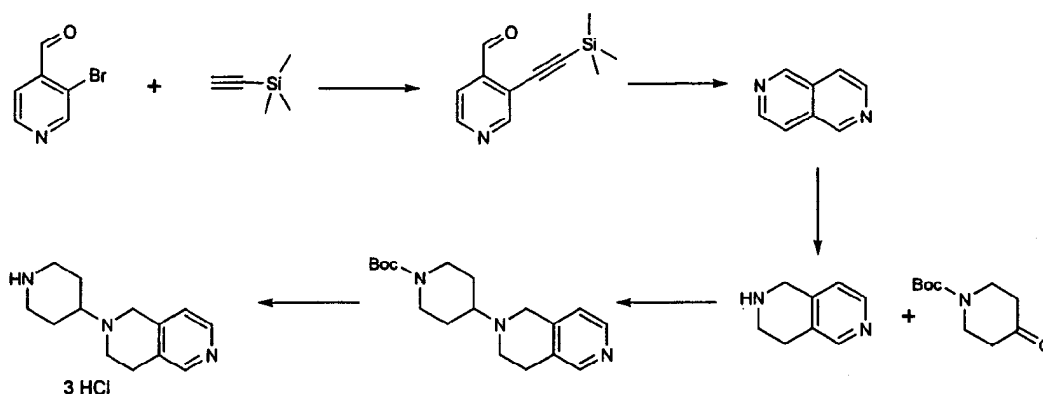
Пример №	Амин (R^5R^6NH)	Выход (%)	МС, m/z (MH^+)
147	1-(пиридин-4-ил)пиперазин	62	517,2
165	3-(пиперидин-4-илокси)пиридин гидрохлорид	23	532,2
168	7-(пиперазин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)хиназолин дигидрохлорид (С)	63	637,3
188	4-(пиперидин-4-илметокси)пиридин дигидрохлорид	82	546,3

¹ Это соединение было получено дополнительно также с незначительным выходом в 80 % путем взаимодействия в присутствии EDCI / HOBt в дихлорметане.

² Амин может быть получен по аналогии с синтезом, описанным в WO 2006/071775.

Получение аминов:

2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтгиридин тригидрохлорид
(использован в синтезе примерного соединения 100)



(i) К раствору 3-бром-4-пиридинкарбоксальдегида (14,16 г, 76,1 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (140 мл) под азотом по очереди добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,07 г, 1,52 ммоль), триметилсилилацетилен (18,9 мл, 133 ммоль), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) (17,1 г, 152 ммоль) и йодид меди(I) (145 мг, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч., отфильтровывали через целит, промывали тетрагидрофураном и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гептан / этилацетат, 9:1 → 9:2).

Выход: 14,62 г (94 %)

(ii) Раствор 3-((триметилсилил)этинил)изоникотинальдегида (13,22 г, 65,0 ммоль) в этаноле (300 мл) под азотом при одновременном непрерывном добавлении аммиака 7,5 ч. кипятили с обратным холодильником. Затем смесь концентрировали, и остаток ресуспендировали в этилацетате и фильтровали через силикагель. Сырой продукт растворяли в горячем гексане и 2 х декантировали. Фильтрат концентрировали и кристаллизовали из гексан / диизопропиловый эфир.

Выход: 3,29 г (39 %)

(iii) К суспензии оксида кальция (758 мг, 13,5 ммоль) и 2,6-нафтгиридина (1,60 г, 12,3 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (15 мл) под азотом добавляли оксид платины(IV) (223 мг, 0,984 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи под атмосферой водорода и затем фильтровали через целит, промывали этанолом, под вакуумом концентрировали и совместно выпаривали с дихлорметаном. Остаток ресуспендировали в этилацетате, фильтровали через микрофильтр, промывали этилацетатом и снова концентрировали. Остаток соединяли со второй порцией, которая была получен аналогично (из 1,66 г (12,8 ммоль) 2,6-нафтгиридин), и совместно выпаривали с толуолом (2 х) и дихлорметаном (2 х). Затем сырой продукт высушивали в течение ночи под вакуумом. Очистка происходила при помощи колоночной хроматографии (гептан / дихлорметан / 7 М раствор аммиака в метаноле, 10:30:2). Затем совместно выпаривали с дихлорметаном.

Выход: 2,83 г (84 %)

(iv) 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтгиридин (1,16 г, 8,65 ммоль) и трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,72 г, 8,65 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (20,5 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,56 г, 12,10 ммоль) и уксусную кислоту (0,49 мл, 8,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре и затем смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и перемешивали 30 мин. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 х 30 мл) и органическую фазу снова промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / гексан / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (100:10:10:1).

Выход: 2,26 г (82 %)

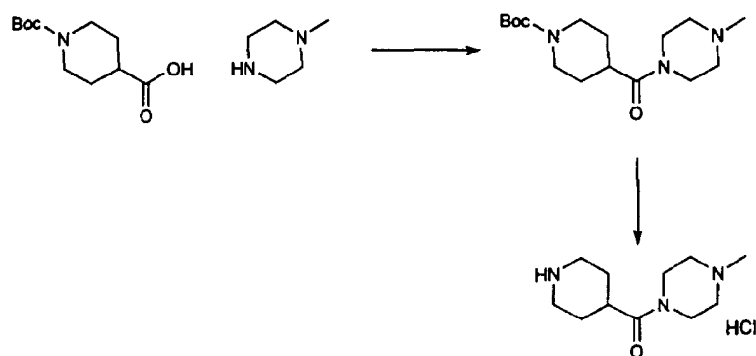
(v) К раствору трет-бутил 4-(3,4-дигидро-2,6-нафтгиридин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,26 г, 7,12 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли хлороводород (28,48 мл, 35,60 ммоль, 1,25 М раствор в метаноле). Реакционную смесь 30 мин. кипятили с обратным холодильником. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток ресуспендировали в небольшом количестве этанола и смешивали с диэтиловым эфиром. Затем 30 мин. охлаждали в ледяной ванне, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали.

Выход: 2,09 г (90 %)

2-(пиперидин-4-ил)октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин тригидрохлорид
(использован в синтезе примеров 98 и 99)

Амин был получен аналогично 2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтгиридин тригидрохлориду из октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазина и трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (стадии iv и v).

(4-метилпиперазин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанон гидрохлорид
(использован в синтезе примерного соединения 146)



(i) К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5,0 г, 21,82 ммоль) в N,N-диметилформамиде (76,3 мл) добавляли 1-метилпиперазин (2,20 мл, 19,84 ммоль) и 4-метилморфолин (4,37 мл, 39,68 ммоль). Затем смесь смешивали с бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (11,44 г, 25,79 ммоль) и перемешивали 15 ч. при комнатной температуре. Затем концентрировали под вакуумом. Остаток ресуспендировали в этилацетате (100 мл) и насыщенном растворе

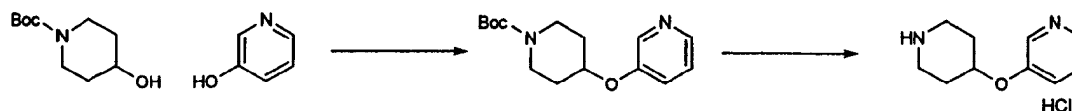
гидрокарбоната натрия (100 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (40:10:0,5).
Выход: 5,61 г (83 %)

(ii) К трет-бутил 4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилату (4,81 г, 15,46 ммоль) при комнатной температуре добавляли хлороводород (49,46 мл, 61,83 ммоль, 1,25 М раствор в метаноле) и реакционную смесь 1 ч. кипятили с обратным холодильником. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток ресуспендировали в небольшом количестве этанола и смешивали с метилэтилкетон и диэтиловым эфиром и 40 мин. кипятили с обратным холодильником. Затем медленно охлаждали до комнатной температуры и затем 30 мин. охлаждали в ледяной ванне. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали.

Выход: 3,83 г (88 %)

3-(пиперидин-4-илокси)пиридин гидрохлорид

(использован в синтезе примерного соединения 165)



(i) К раствору 3-пирролидинол (700 мг, 7,36 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,85 г, 9,20 ммоль) и трифенилфосфин (2,41 г, 9,20 ммоль). Затем по каплям добавляли диизопропил-азодикарбоксилат (1,79 мл, 125,1 ммоль) и затем смесь перемешивали 15 ч. при 55 °C. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток ресуспендировали в 1 М соляной кислоте (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали 1 М соляной кислотой (20 мл) и водой (20 мл). Водные фазы объединяли, с помощью 1 М раствора гидроксида натрия устанавливали до pH 12 и затем экстрагировали дихлорметаном (4 x 20 мл). Затем органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали

(Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Затем сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / гексан (10:1).

Выход: 410 мг (20 %)

[аналогичный способ см.: J. Chao *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 791]

(ii) К раствору трет-бутил 4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (410 мг, 1,473 ммоль) в метаноле (2 - 5 мл) при комнатной температуре добавляли хлороводород (4,71 мл, 5,89 ммоль, 1,25 М раствор в метаноле) и реакционную смесь 30 мин. кипятили с обратным холодильником. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток ресуспендировали в небольшом количестве этанола и смешивали с диэтиловым эфиром. Затем 30 мин. охлаждали в ледяной ванне, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали. Выход: 270 мг (85 %)

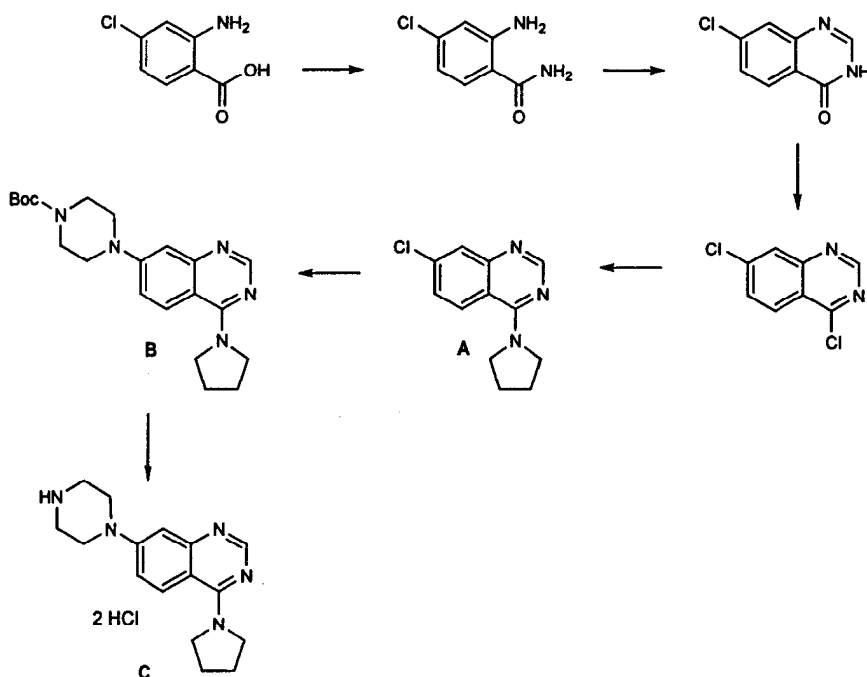
4-(пиперидин-4-илметокси)пиридин дигидрохлорид

(использован в синтезе примерного соединения 188)

Амин был получен аналогично 3-(пиперидин-4-илокси)пиридин гидрохлориду из трет-бутил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата и 3-пиролидинолат.

7-(пиперазин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)хиназолин дигидрохлорид (C)

(использован в синтезе примерного соединения 168)



7-хлор-4-(пирролидин-1-ил)хиназолин (А) был получен из 2-амино-4-хлорбензойной кислоты аналогично следующей известной из литературных источников инструкции для получения аминохиназолинов: Н. Hayashi *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 383. [Ревю для синтеза хиназолинов: Р. J. Guiry *et al.*, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10153.]

Трет-бутил 4-(4-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (В)

К смеси из 7-хлор-4-(пирролидин-1-ил)хиназолина (А) (840 мг, 3,59 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,39 ммоль) в толуоле (49 мл) добавляли под азотом трет-бутилат калия (998 мг, 8,99 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (X-Phos) (79 мг, 0,18 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий [Pd₂(dba)₃] (36 мг, 0,036 ммоль). Затем реакционную смесь 15 ч. Нагревали до 100 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (25 мл) и этилацетат (25 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Затем органическую фазу высушивали (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / дихлорметан / раствор аммиака (25 % водн.) (50:10:0,5) и этилацетат / дихлорметан / метил-трет-бутиловый эфир / раствор аммиака (25 % водн.) (50:10:10:0,7).

Выход: 700 мг (51 %)

7-(пиперазин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)хиназолин дигидрохлорид (С)

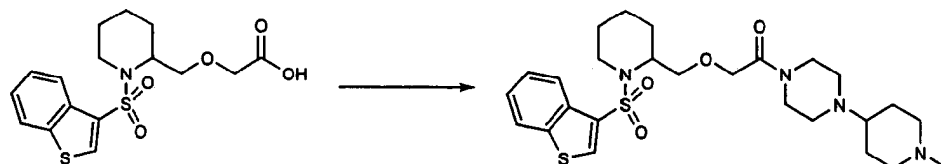
Трет-бутил 4-(4-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (В) (130 мг, 0,339 ммоль) при комнатной температуре растворяли в метаноле (2 мл) и затем добавляли хлороводород (2,71 мл, 3,39 ммоль, 1,25 М раствор в метаноле). Реакционную смесь 1 ч. кипятили с обратным холодильником и затем 15 ч. перемешивали при комнатной температуре. Концентрировали под вакуумом и остаток ресуспендировали в небольшом количестве этанола и нагревали. Затем добавляли диэтиловый эфир, охлаждали в ледяной ванне и в заключение, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали.

Выход: 103 мг (85 %)

Взаимодействие 2-((1-(бензо[*b*]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (кислотное элементарное звено S32) с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазином:

Пример 137:

2-((1-(бензо[*b*]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон



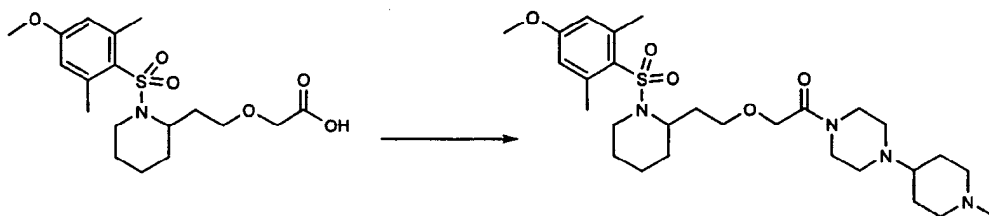
Примерное соединение 137 было получено из кислотного элементарного звена S32 путем взаимодействия с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазином по точному образцу способов, описанных для примеров 8 и 92 - 96 с выходом в 79 %.

МС, m/z 535,2 (MH^+)

Взаимодействие 2-(2-(1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)уксусной кислоты с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазином:

Пример 164:

2-(2-(1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон



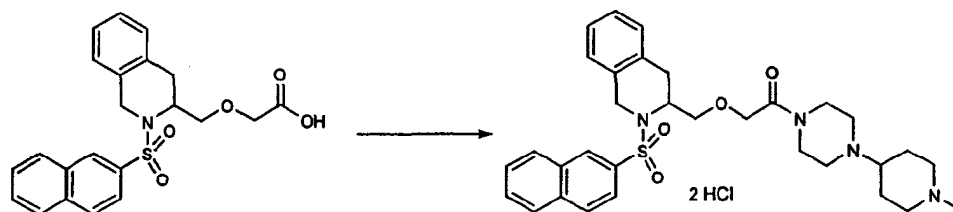
Примерное соединение 164 было получено из соответствующего кислотного элементарного звена путем взаимодействия с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазином точно следуя способам, описанным для примеров 8 и 92 - 96 с выходом в 80 %. Кислотное элементарное звено было получено по аналогии со способами, описанными под методом 1 для получения кислотных элементарных звеньев для параллельного синтеза.

МС, m/z 551,2 (MH^+)

Взаимодействие 2-((2-(нафтален-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)уксусной кислоты с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазином:

Пример 178:

1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(нафтален-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

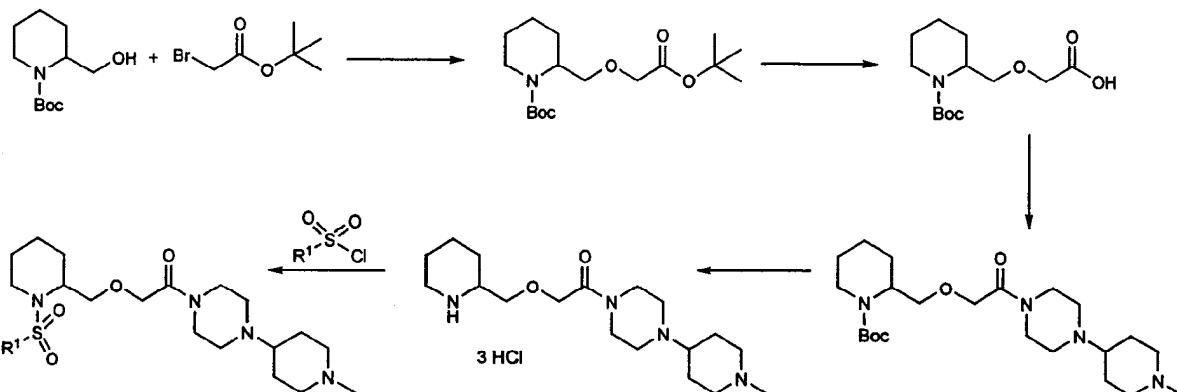


Примерное соединение 178 было получено из соответствующего кислотного элементарного звена путем взаимодействия с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазином точно следуя способам, описанным для примеров 8 и 92 - 96 с выходом в 29 %. Кислотное элементарное звено было получено по аналогии со способом, описанным под методом 1 для получения кислотного элементарного звена для параллельного синтеза. Гидрохлоридное осаждение свободного основания до получения примера 178 происходило из раствора метилэтилкетон / диэтиловый эфир основания при добавлении 2 М раствора хлороводорода в диэтиловый эфир.

МС, m/z 577,2 (MH^+)

Взаимодействие 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперидин-2-илметокси)этанон тригидрохлорида с сульфонилхлоридами:

5



10

15

1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперидин-2-илметокси)этанон тригидрохлорид

20

Стадия (i): К смеси из гидросульфата тетра-*n*-бутиламмония (625 мг, 1,859 ммоль), водного раствора гидроксида натрия (18,58 г, 464,69 ммоль в воде (20 мл)) и толуола (15 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-2-бромацетат (4,1 мл, 27,88 ммоль) и затем охлаждали до 0 °С. Затем медленно добавляли раствор трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 18,587 ммоль) в толуол (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 1 ч. при этой температуре. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с гексан / диэтиловый эфир (3:1).

25

30

35

Выход: 3,53 г (58 %)

40

Стадия (ii): трет-бутил 2-((2-трет-бутокси-2-оксоэтокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (3,53 г, 10,717 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (1,71 г, 42,87 ммоль в воде (2 мл)).

45

Реакционную смесь 3 ч. нагревали до 90 °С и затем снова охлаждали до комнатной температуры. pH значение смеси устанавливали 2 М соляной кислотой до pH 2 и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл).

50

Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии синтеза.

Выход: 3,28 г (>99 %)

Стадия (iii): Раствор 2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (3,27 г, 11,965 ммоль) в дихлорметане (15 мл) смешивали с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (2,02 г, 12,563 ммоль) и перемешивали 1,5 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазина (2,19 г, 11,965 ммоль) в дихлорметан (15 мл) и реакционную смесь 3 дн. перемешивали при комнатной температуре. Смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол / дихлорметан / раствор аммиака (25 % водн.) (400:100:100:5).

Выход: 4,57 г (87 %)

Стадия (iv): К раствору трет-бутил 2-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (4,57 г, 10,42 ммоль) в смеси из этилацетата (15 мл) и диэтилового эфира (50 мл) при комнатной температуре добавляли хлороводород (26,0 мл, 52,10 ммоль, 2 М раствор в диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали 2 ч. при 45 °С. Затем образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывали и высушивали. Выход: 3,59 г (77 %)

Пример 107:

2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (v): К раствору 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперидин-2-илметокси)этанон тригидрохлорид (180 мг, 0,402 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (0,221 мл, 1,608 ммоль) и затем 2,4,6-триметилбензолсульфонил хлорид (105 мг, 0,482 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, 15 ч.

перемешивали при этой температуре и после этого 1 ч. кипятили с обратным холодильником. Затем смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), концентрировали под вакуумом, и затем сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (300:100:5).

Выход: 90 мг (43 %), желтое масло
МС, m/z 520,3 (MH^+)

Пример 108:

2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (v): 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперидин-2-илметокси)этанон тригидрохлорид (150 мг, 0,335 ммоль) растворяли при комнатной температуре в смеси из дихлорметана (5 мл) и триэтиламина (0,208 мл, 1,507 ммоль) и добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)бензолсульфонил хлорид (156 мг, 0,503 ммоль) в дихлорметан (5 мл). Реакционную смесь перемешивали 3 дн. при этой температуре и затем смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт затем очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (200:100:3).

Выход: 120 мг (58 %), желтое масло
МС, m/z 614,2 (MH^+)

Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения были получены из 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперидин-2-илметокси)этанола тригидрохлорид путем взаимодействия с соответствующими сульфонилхлоридами ($\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$) по точному образцу со способом, описанным для примера 108 (Стадия (v)). За течением реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии; продолжительность реакции в большинстве

случае составляла между 15 ч. и 3 дн. Используемые количества реагентов варьировались следующим образом: сульфонилхлорид (0,9 до 1,5 экв), триэтиламин (3,5 – 4,5 экв). Взаимодействия в некоторых случаях были проведены в тетрагидрофуране как альтернативе дихлорметану.

Используемые сульфонилхлориды являются коммерчески доступными, могут быть получены в соответствии с известными специалисту в данной области техники методами или были синтезированы согласно описанным способам. В дальнейшем для примеров 141, 155, 156, 158, 159, 169 и 170 основания были переведены согласно следующему общему способу в соответствующие дигидрохлориды (2 x HCl): Свободные основания растворяли каждый раз в небольшом количестве дихлорметана или метилэтилкетона и смешивали с 2 М раствором хлороводорода в диэтиловом эфире (4 – 5 экв). В некоторых случаях смесь охлаждали до 0 °C и / или смешивали с диэтиловым эфиром, прежде чем отфильтровывали дигидрохлорид.

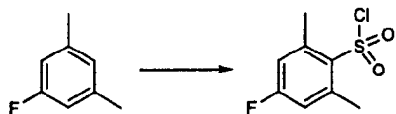
Пример №	Сульфонилхлорид (R ¹ SO ₂ Cl)	Выход (%)	МС, m/z (MH ⁺)
109	2-хлор-6-метилбензол-1-сульфонил хлорид	85	527,2
110	нафтален-1-сульфонил хлорид	79	529,3
111	нафтален-2-сульфонил хлорид	79	529,3
114	4-хлоро-2,5-диметилбензол-1-сульфонил хлорид	24	541,2
115	4-хлор-3-(трифторметил)бензол-1-сульфонил хлорид	51	581,2
118	2,4,6-трихлорбензол-1-сульфонил хлорид	46	583,1
119	2,4,6-триизопропилбензол-1-сульфонил хлорид	54	605,4
120	2,4-дихлорбензол-1-сульфонил хлорид	60	547,2
128	5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид	39	531,3
129	6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-сульфонил хлорид	37	559,2
131	3-(о-толилокси)бензол-1-сульфонил хлорид	71	585,3
138	2-хлор-4-(трифторметил)бензол-1-сульфонил хлорид	48	581,2
139	2-хлорбензол-1-сульфонил хлорид	38	513,1
141	2,6-дихлорбензол-1-сульфонил хлорид	43	547,1
151	5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил хлорид	41	583,1
153	2,5-бис(трифторметил)бензол-1-сульфонил хлорид	58	615,1

Пример №	Сульфонилхлорид (R^1SO_2Cl)	Выход (%)	МС, m/z (MH^+)
154	7-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-сульфонил хлорид	27	555,1
155	4-метилнафтаден-1-сульфонил хлорид	44	543,2
156	2,4,5-трихлорбензол-1-сульфонил хлорид	21	581,0
158	5-(диметиламино)нафтаден-1-сульфонил хлорид	56	572,2
159	2-метилбензол-1-сульфонил хлорид	55	493,2
169	4-фтор-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид	47	525,2
170	2,5-дихлортиофен-3-сульфонил хлорид	54	553,1
171	бензо[б]тиофен-2-сульфонил хлорид	59	535,2
172	2,5-диметилтиофен-3-сульфонил хлорид	57	513,2

Получение сульфонилхлорида:

4-фтор-2,6-диметилбензол-1-сульфонилхлорид

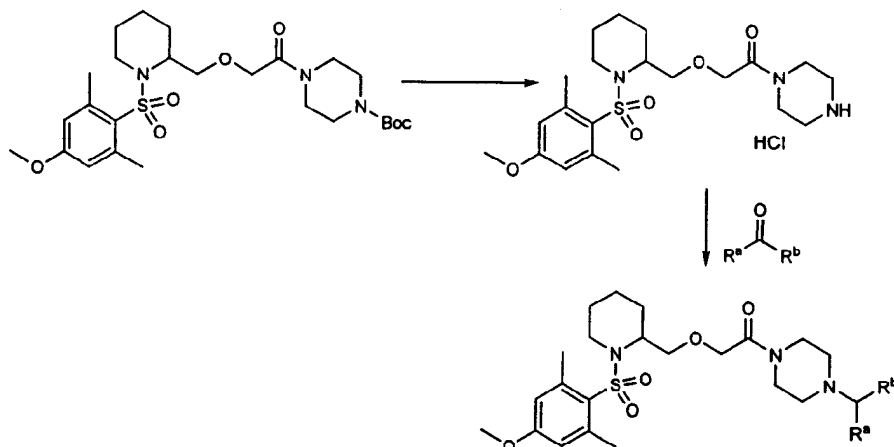
(использован в синтезе примерного соединения 169)



К раствору 1-фтор-3,5-диметилбензол (25 г) в дихлорметане (250 мл) добавляли по каплям хлорсульфокислоту (54,3 мл, 4 экв) в течение 45 мин. при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч. при комнатной температуре и за протеканием реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь добавляли на лед и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 150 мл). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Затем сырой продукт очищали колоночной хроматографией.

Выход: 19,5 г (44 %), белое твердое вещество

Взаимодействие 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанона гидрохлорид (Пример 102) с кетонами и альдегидами ($R^aR^bC=O$):



Пример 102:

2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон гидрохлорид

Стадия (i): К раствору трет-бутил 4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (Пример 101) (310 мг, 0,574 ммоль) в диэтиловом эфире (2 – 5 мл) при комнатной температуре добавляли хлороводород (1,15 мл, 2,30 ммоль, 2 М раствор в диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали 2 ч. при комнатной температуре и затем 10 мин. кипятили с обратным холодильником. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали.

Выход: 210 мг (77 %), белое твердое вещество

Взаимодействие с кетонами:

Пример 104:

2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (ii): 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон гидрохлорид (Пример 102) (90 мг, 0,189 ммоль) и дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (0,017 мл, 0,189 ммоль) растворяли в смеси из 1,2-дихлорэтана (4 мл) и триэтиламина (0,026 мл, 0,189 ммоль). К этому раствору при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (56 мг, 0,265 ммоль) и уксусную кислоту (0,011 мл, 0,189 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при комнатной температуре и затем

смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) и органическую фазу снова промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл).

Органическую фазу высушивали (MgSO_4), концентрировали под вакуумом, и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол (10:1).

Выход: 90 мг (91 %), желтое масло

МС, m/z 524,3 (MH^+)

Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанона гидрохлорид (Пример 102) путем взаимодействия с соответствующими кетонами ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$) по близкому образцу с описанным способом для примера 104 (Стадия (ii)). Взаимодействия наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии и имели продолжительность реакции в 1 – 15 ч. Используемые кетоны являются коммерчески доступными.

Пример №	Кетон ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$)	Выход (%)	МС, m/z (MH^+)
105	4-метилциклогексанон	20	536,3
134	4-(трифторметил)циклогексанон	19	590,3

Взаимодействие с альдегидами:

Пример 117:

1-(4-((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

Стадия (ii): 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон гидрохлорид (Пример 102) (150 мг, 0,315 ммоль) суспендировали в смеси из тетрагидрофурана (3 мл) и триэтиламина (0,052 мл, 0,378 ммоль). К этой суспензии добавляли при комнатной температуре 1Н-бензо[d]имидазол-2-карбальдегид (55 мг, 0,378 ммоль) и полученную смесь 10 мин. перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (267 мг, 1,26 ммоль) и перемешивали последующие 3 дн. при комнатной температуре. Реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 10 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO_4), концентрировали под вакуумом, и сырой продукт очищали колоночной

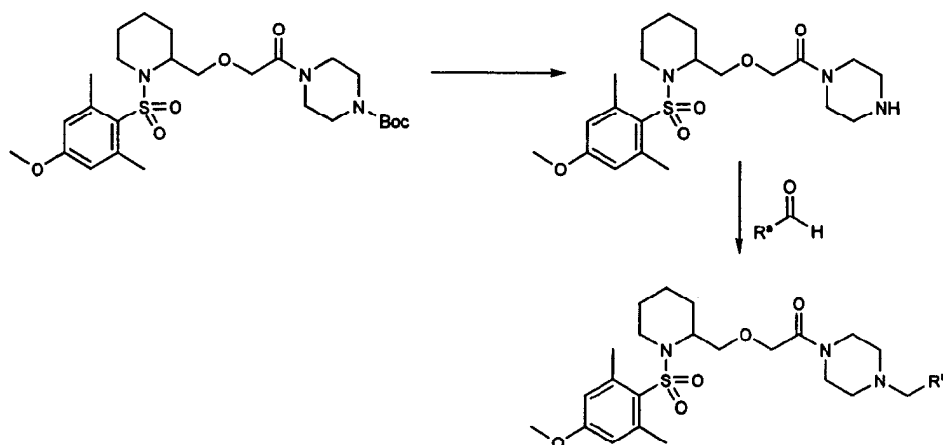
хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (100:1:1).

Выход: 60 мг (33 %), желтое твердое вещество
МС, m/z 570,3 (MH^+)

Приведенное в нижеследующей таблице примерное соединение получали из 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон гидрохлорид (Пример 102) путем взаимодействия с соответствующим альдегидом ($R^aR^bC=O$) по близкому образцу с описанным способом для примера 117 (Стадия (ii)). Использованный альдегид имеется в продаже.

Пример №	Альдегид ($R^aR^bC=O$)	выход (%)	МС, m/z (MH^+)
166	хиноксалин-6-карбальдегид	90	582,2

Взаимодействие 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон с альдегидами ($R^aHC=O$):



2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (i): к раствору трет-бутил 4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (Пример 101) (1 экв) в дихлорметане (10 мл/ммоль) при 0 °C добавляли трифторуксусную кислоту (13 экв). Реакционную смесь 2 ч. перемешивали при комнатной температуре и концентрировали затем под

вакуумом. Сырой продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

Пример 197:

1-(4-((5-хлор-2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

Стадия (ii): К раствору 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон (1 экв) в дихлорметане (25 мл/ммоль) добавляли 4-хлор-2-фенил-1Н-имидазол-5-карбальдегид (1,5 экв) и уксусную кислоту (кат.). Реакционную смесь перемешивали 30 мин. при 25 °С, затем смешивали с триацетоксиборгидридом натрия (4 экв) и перемешивали последующие 16 ч. при 25 °С. Смесь разбавляли с дихлорметаном и насыщенным бикарбонатным раствором и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией с 3 % метанолом в этилацетате.

Выход: 50 %

МС, *m/z* 630,2 (МН⁺)

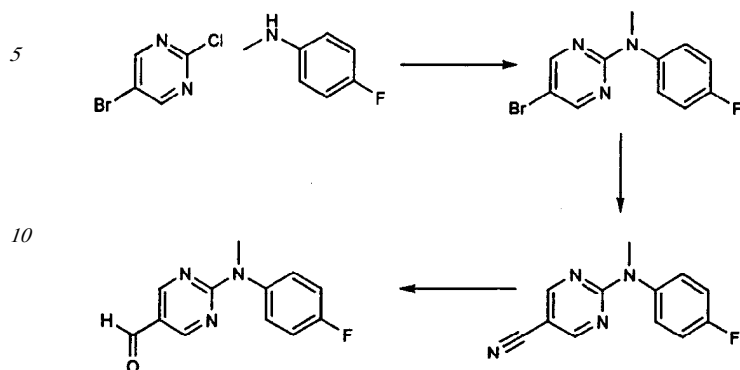
Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанона путем взаимодействия с соответствующими альдегидами (R^aHC=O) следуя способу, описанному для примера 197 (Стадия (ii)). Используемые альдегиды являются коммерчески доступными, могут быть получены в соответствии с известными для специалиста в данной области техники методами или были синтезированы согласно описанным способам.

Пример №	Альдегид (R ^a HC=O)	Выход (%)	МС, <i>m/z</i> (МН ⁺)
198	1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбальдегид	40	548,2
199	2-(диметиламино)пиримидин-5-карбальдегид	30	575,2
212	2-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетальдегид	40	565,3
214	2-((4-фторфенил)(метил)амино)пиримидин-5-карбальдегид	10	655,3

Получение альдегидов:

2-((4-фторфенил)(метил)амино)пиримидин-5-карбальдегид

(использован в синтезе примерного соединения 214)



15 Стадия (i): К раствору 5-бром-2-хлорпиримидин (2,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (6,5 мл) добавляли 4-фтор-N-метиланилин, в последствии карбонат калия (5 ммоль). Полученный раствор 2 ч. нагревали до 120 °С и за протеканием реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии.

20 После полного взаимодействия реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄),

25 фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (5 % этилацетат в гексане).

Выход: 35 %

30 Стадия (ii): К раствору 5-бром-N-(4-фторфенил)-N-метилпиримидин-2-амин (1 ммоль) в диметилформамиде (3 мл/ммоль) добавляли цианид меди (2 экв). Полученный раствор 18 ч. нагревали до 100 °С и за протеканием реакции

35 наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. После полного взаимодействия реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором хлорида

40 натрия. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (20 % этилацетат в гексане).

Выход: 25 %

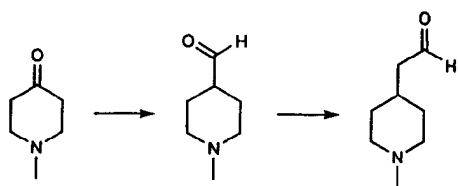
45 Стадия (iii): К холодному раствору 2-((4-фторфенил)(метил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (0,5 ммоль) в бензоле (8 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М раствор, 0,75 ммоль). Полученный раствор

50

перемешивали 4 ч. при 25 °С. Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям 10 %-ую соляную кислоту (5 мл). Затем медленно нагревали до 25 °С и 2 ч. перемешивали. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали непосредственно в следующей стадии синтеза.

2-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетальдегид

(использован в синтезе примерного соединения 212)



Стадия (i): К раствору метокси-метил-трифенилфосфина (8,84 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл/ммоль) при помешивании добавляли по каплям раствор трет.-бутилата калия (13,27 ммоль) в тетрагидрофуран (2 мл/ммоль) при 0 °С под аргоном. Полученный раствор перемешивали 30 мин. при 25 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям раствор 1-метилпиперидин-4-он (4,42 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл/ммоль). Смесь 16 ч. перемешивали при 25 °С до полного взаимодействия. Затем охлаждали до 0 °С, добавляли по каплям 6 N соляную кислоту (22 мл) и 1 ч. перемешивали. Водную фазу промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и затем подщелачивали 5 N раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (4 x 75 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали непосредственно в следующей стадии синтеза.

Выход: 95 %

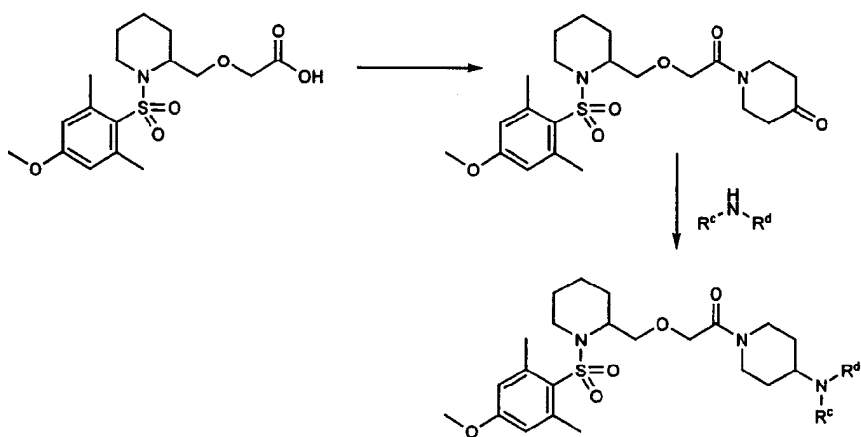
Стадия (ii): К раствору метокси-метил-трифенилфосфина (7,8 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл/ммоль) при помешивании добавляли по каплям раствор трет.-бутилата калия (11,7 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл/ммоль) при 0 °С под аргоном. Полученный раствор перемешивали 30 мин. при 25 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям раствор 1-

метилпиперидин-4-карбальдегид (3.9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл/ммоль). Смесь перемешивали 16 ч. при 25 °С до полного взаимодействия. Затем охлаждали до 0 °С, добавляли по каплям 6 N соляную кислоту (22 мл) и 1 ч. перемешивали. Водную фазу промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и затем подщелачивали 5 N раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (4 x 75 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали непосредственно в следующей стадии синтеза.

Выход: 95 %

Взаимодействие 1-(2-((1-(4-метокси-2,6-

диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперидин-4-он
(Пример 116) с аминами (R^cR^dNH):



Пример 116:

1-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперидин-4-он

Стадия (i): К раствору 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (кислотное элементарное звено S27) (1,0 г, 2,692 ммоль) в N,N-диметилформамид (20 мл) добавляли 4-пиперидон-моногидрат-гидрохлорид (260 мг, 2,692 ммоль), триэтиламин (0,560 мл, 4,038 ммоль) и затем 4-метилморфолин (1,62 мл, 14,805 ммоль). Смесь затем смешивали с

бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфонием гексафторфосфат (1,42 г, 3,230 ммоль) и 3 дн. перемешивали при комнатной температуре. Затем концентрировали под вакуумом и остаток ресуспендировали в этилацетате (30 мл) и насыщенном растворе гидрокарбоната натрия (20 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (4 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с диэтиловый эфир / дихлорметан / раствор аммиака (25 % водн.) (100:100:2).

Выход: 430 мг (35 %)

МС, m/z 540,3 (MH^+)

Пример 130:

1-(4-фтор-1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

Стадия (ii): 1-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперидин-4-он (Пример 116) (100 мг, 0,221 ммоль) и 4-фторпиперидин гидрохлорид (30 мг, 0,221 ммоль) растворяли в смеси из 1,2-дихлорэтана (4 мл) и триэтиламина (0,036 мл, 0,265 ммоль). К этой смеси при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (66 мг, 0,309 ммоль) и уксусную кислоту (0,013 мл, 0,221 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 ч. при комнатной температуре и затем смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) и органическую фазу снова промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO_4), концентрировали под вакуумом, и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол (20:1).

Выход: 70 мг (59 %)

МС, m/z 540,3 (MH^+)

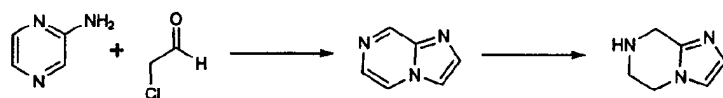
Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из 1-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперидин-4-она (Пример 116) путем взаимодействия с соответствующими аминами (R^cR^dNH) точно следуя способу, описанному для примера 130 (Стадия (ii)). За взаимодействиями наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии, и продолжительность реакций составляла примерно 15 ч. В некоторых случаях потом добавляли дополнительно триацетоксиборгидрид натрия. Поскольку амин не был гидрохлоридом ($xHCl$) отказывались от добавления триэтиламина. Используемые амины являются коммерчески доступными, могут быть получены в соответствии с известными для специалиста в данной области техники методами или были синтезированы согласно описанным способам.

Пример №	Амины (R^cR^dNH)	Выход (%)	МС, m/z (MH^+)
136	2-морфолино-2-(пиридин-3-ил)этанамин	79	644,4
144	5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин	70	560,2
145	5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин	75	561,2

Получение аминов:

5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин

(использован в синтезе примерного соединения 144)



Стадия (i): Смесь из 2-аминопирозина (25 г, 262,9 ммоль) и хлорацетальдегида (50 % раствор в воде, 50 мл, 394 ммоль) в присутствии гидрокарбоната натрия (33,1 г, 394 ммоль) 2 дн. нагревали до 100 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и смешивали с насыщенным раствором карбоната калия (100 мл). Затем экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка осуществлялась

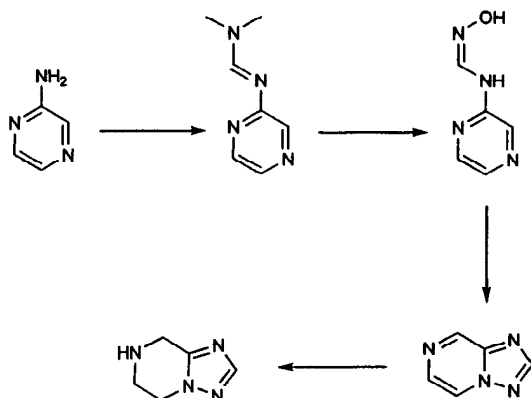
посредством колоночной хроматографии (дихлорметан / метанол 95:5 + 5 % NH_4OH [35 %]).

Выход: 7,6 г (24 %)

Стадия (ii): имидазо[1,2-а]пирозин (7,2 г, 60,44 ммоль) растворяли в 2-метоксиэтаноле (100 мл). Добавляли оксид платины (IV) (1,2 г, 5,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой водорода в 4 бар в автоклаве. Реакционную смесь наполняли азотом, фильтровали через целит, концентрировали и совместно выпаривали с толуолом. Очистка осуществлялась посредством колоночной хроматографии (дихлорметан / 7 N аммиак в метаноле 95:5).

Выход: 5,7 г (76 %)

5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин
(использован в синтезе примерного соединения 145)



Стадия (i): К раствору пирозин-2-амин (18,98 г, 200 ммоль) в толуоле (110 мл) добавляли N,N-диметилформамид диметил ацеталь (29,5 мл, 220 ммоль) и смесь 2,25 ч. кипятили с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и совместно выпаривали с толуолом.

Выход: 32,89 г (100%)

Стадия (ii): раствор гидроксиламина гидрохлорид (17,0 г, 245 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли по каплям к суспензии из (E)-N,N-диметил-N'-(пирозин-2-ил)формимидамида (38,27 г, 233 ммоль) и ацетата натрия (20,1 г, 245 ммоль) в метаноле (450 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали 4 ч. при 0 °C и затем нагревали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток с дихлорметан / 7 M раствором аммиака в метаноле

(~9:1) порошоквали, целевое твердое вещество отфильтровывали, и промывали дихлорметаном / 7 М раствором аммиака в метаноле (~9:1).

Фiltrат концентрировали, совместно выпаривали с этанолом и затем кристаллизовали из этанола. Путем последующей перекристаллизации полученных твердых веществ из этанола в заключение получали очищенный продукт.

Выход: 24,55 г (76 %)

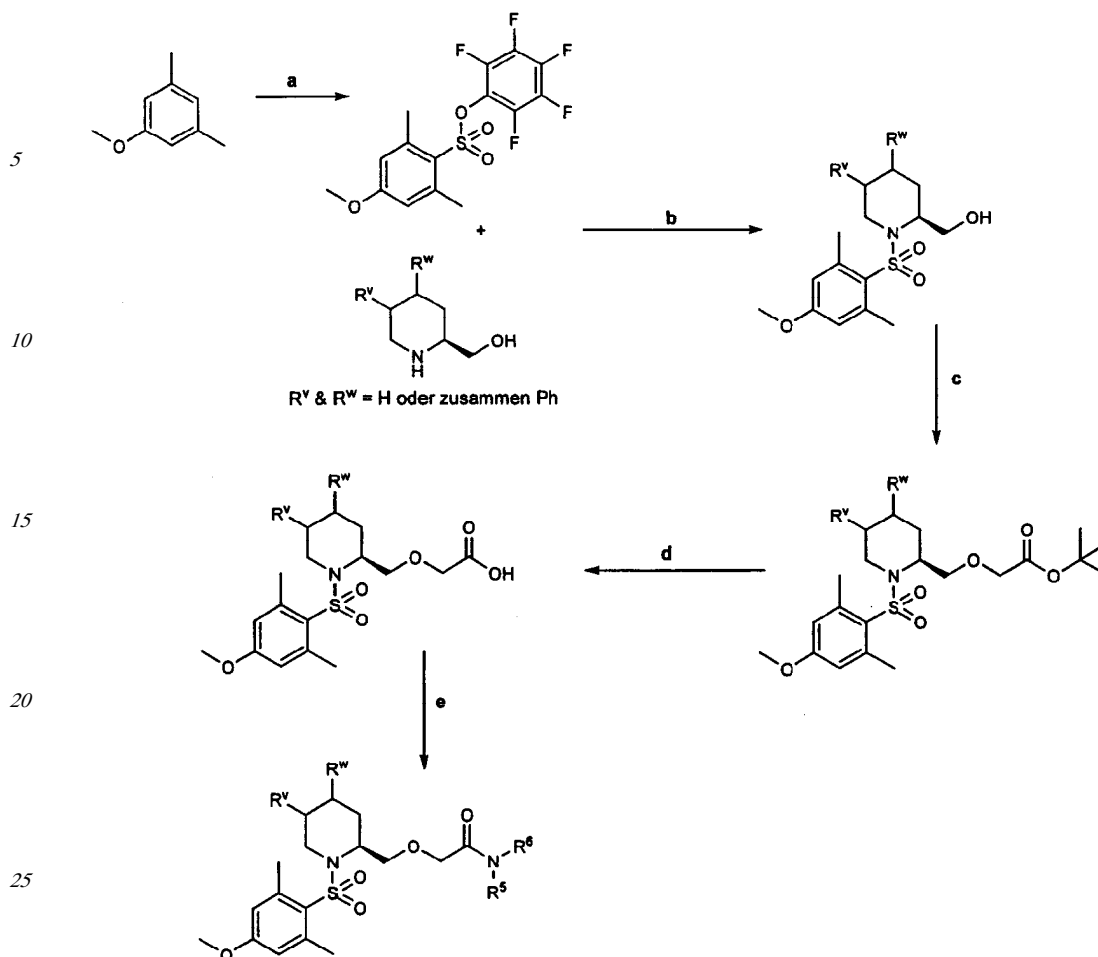
Стадия (iii): полифосфорную кислоту (250 г) добавляли к (Z)-N'-гидрокси-N-(пиразин-2-ил)формимидамиду (25,07 г, 181 ммоль) и реакционную смесь затем немедленно нагревали до 90 °C. Смесь 4 ч. перемешивали, горячую реакционную смесь добавляли в ледяную воду и подщелачивали гидрокарбонатом натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1 л, 3 x 0,5 л) и объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт кристаллизовали из этанола в несколько партий.

Выход: 18,10 г (83 %)

Стадия (iv): оксид платины(IV) (2,75 г, 12.1 ммоль) под азотом добавляли к суспензии из оксида кальция (9,30 г, 166 ммоль) и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина (18,10 г, 151 ммоль) в 2-метоксиэтанол (150 мл). Реакционную смесь 21,5 ч. перемешивали под атмосферой водорода, фильтровали через целит, и промывали дихлорметан / этанолом (9:1). Фiltrат концентрировали, совместно выпаривали с толуолом и диизопропиловым эфиром и затем растворяли в этилацетате, фильтровали через целит, промывали этилацетатом и снова концентрировали. Остаток растворяли в горячем диизопропиловом эфире, фильтровали, промывали диизопропиловым эфиром и 7 ч. под вакуумом концентрировали.

Выход: 17,12 г (92 %)

Получение производных (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамида:



Пример 127:

(S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (а): К охлажденному до 0 °С раствору 3,5-диметиланизола (3,1 г, 22,03 ммоль) в дихлорметане (50 мл) медленно в течение 10 мин. добавляли по каплям хлорсульфокислоту (7,3 мл, 110,13 ммоль) в дихлорметане (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение последующих 10 мин. и затем медленно впускали по каплям в ледяную воду (300 мл) и перемешивали до тех пор, пока лед не расплавился. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Раствор пентафторфенола (4,1 г, 22,03 ммоль) и триэтиламина (6,1 мл, 44,05 ммоль) в дихлорметане (50 мл) перемешивали 30 мин. при комнатной температуре. Затем медленно добавляли по каплям

раствор полученного сульфонилхлорида в дихлорметан (50 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл), органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с гексан / диэтиловый эфир / дихлорметан (20:1:2).

Выход: 6,1 г (72 %)

[Нежелательный региоизомер выделяли с выходом в 14 %.]

Стадия (b): К раствору аминокспирта (S)-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метанол (960 мг, 5,89 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли перфторфенил 4-метокси-2,6-диметилбензолсульфонат (1,5 г, 3,92 ммоль) и хлорид тетра-н-бутиламмония (2,18 г, 7,85 ммоль). Реакционную смесь 1 ч. нагревали до 120 °C. Затем концентрировали под вакуумом, остаток ресуспендировали в этилацетате (50 мл) и промывали 10 % водным раствором хлорида аммония (20 мл). Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с гексан / диэтиловый эфир / дихлорметан (3:2:2). Выход: 1,2 г (85 %)

Стадия (c): К смеси из гидросульфата тетра-н-бутиламмония (113 мг, 0,332 ммоль), водного раствора гидроксида натрия (6,64 г, 165,98 ммоль в воде (7 мл)) и толуоле (5 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-2-бromoацетат (1,02 мл, 6,07 ммоль) и затем до 0 °C охлаждали. Затем медленно добавляли раствор (S)-(2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метанола (1,2 г, 3,32 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем 1 ч. перемешивали при этой температуре. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали (Na₂SO₄), концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии.

Выход: 1,79 г (>99 %)

Стадия (d): (S)-трет-бутил 2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)ацетат (1,58 г, 3,32 ммоль)

растворяли тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (531 мг, 13,28 ммоль в воде (0,5 мл)). Реакционную смесь 2 ч. кипятили с обратным холодильником, затем снова охлаждали до комнатной температуры и

смешивали с водой (20 мл). Значение pH водной фазы устанавливали 2 М соляной кислотой до pH 2 и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии.

Выход: 580 мг (42 %)

Стадия (е): К раствору (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)уксусной кислоты (150 мг, 0,358 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин (65 мг, 0,358 ммоль) и 4-метилморфолин (0,117 мл, 1,073 ммоль). Смесь смешивали с бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфонием гексафторфосфат (188 мг, 0,429 ммоль) и 15 ч. перемешивали при комнатной температуре. Затем концентрировали под вакуумом, остаток ресуспендировали в этилацетате (20 мл) и насыщенном растворе гидрокарбоната натрия (10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с диэтиловый эфир / дихлорметан / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (20:10:10:0,4).

Выход: 90 мг (43 %), оранжевое масло

МС, m/z 595,2 (MH^+)

Пример 185:

(S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (е): Раствор (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)уксусной кислоты (Стадия d, Пример 127) (325 мг, 0,775 ммоль) в дихлорметане (5 мл) смешивали с N,N'-карбонилдиимидазолом (131 мг, 0,813 ммоль) и 2 ч. перемешивали при 30 °C.

Затем при комнатной температуре добавляли раствор 1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазина (152 мг, 0,775 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и
 5 реакционную смесь перемешивали 15 ч. при этой температуре. Смесь
 смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл) и водную
 фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические
 10 фазы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт
 очищали колоночной хроматографией (силикагель) с этилацетат / метанол /
 раствор аммиака (25 % водн.) (40:10:0,5).

Выход: 263 мг (57 %)

15 МС, m/z 599,3 (MH^+)

Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из
 20 следующих исходных продуктов точно следуя способу, описанному для
 примера 185. За данным протеканием реакции следили с помощью
 тонкослойной хроматографии и базирующуюся на этом продолжительность
 25 реакции в аналогичных взаимодействиях согласовывали соответствующим
 образом. Температуры реакции и используемые количественные эквиваленты
 реагентов при аналогичных взаимодействиях могут незначительно отличаться.
 Используемые исходные продукты являются коммерчески доступными или
 30 получают так, как описано.

Пример №		Аминоспирт	Амин ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$)	Выход (%) (за 5 стадий)	МС, m/z (MH^+)
186 ³		(S)-пиперидин-2-илметанол ⁴	4-(пиперидин-4-илокси)пиридин дигидрохлорид ⁵	14	532,2
187		(S)-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метанол	4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин	18	584,3

40 ^{3г} гидрохлоридное осаждение осуществлялось из раствора метилэтилкетона
 свободного основания при добавлении 2 М раствора хлороводорода в
 диэтиловом эфире (5 экв).

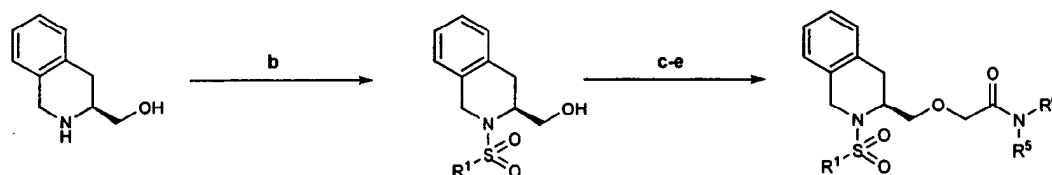
45 ⁴ Используемый (S)-аминоспирт был получен следующим образом: К
 охлажденной до 0 °С суспензии карбоновой кислоты (1 экв) в
 тетрагидрофуране (4 мл/ммоль) добавляли по каплям комплекс бороводород-
 50 тетрагидрофуран (3 экв, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и затем смесь

перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь 4 ч. кипятили с обратным холодильником и перемешивали последующие 15 ч. при комнатной температуре. К охлажденной до 0 °С смеси добавляли 3 М раствор гидроксида натрия, затем 6 ч. кипятили с обратным холодильником. Смесь экстрагировали дихлорметаном (4 х) и объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт без очистки использовали в следующей стадии синтеза.

⁵ Амин R⁵R⁶NH получали аналогично 3-(пиперидин-4-илокси)пиридин гидрохлориду (использован в синтезе примерного соединения 165).

[Аналогичный способ см. также: J. Chao *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 791]

Взаимодействие замещенных производных (S)-2-((2-(фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)уксусной кислоты с аминами (R⁵R⁶NH):



Пример 133:

(S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

Синтез этого соединения большей частью был получен по аналогии с синтезом, описанным для примера 185. Разумеется, стадию синтеза (а) и стадию синтеза (b) проводили следующим образом:

Стадия (b): К раствору (S)-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метанола (1,0 г, 6,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (1,27 мл, 9,19 ммоль) и смесь 5 мин. перемешивали при комнатной температуре. Затем при 0 °С добавляли по каплям раствор 2,4-дихлорбензол-1-сульфонил хлорида (1,35 г, 5,51 ммоль) в дихлорметан (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 1 ч. при этой температуре. Затем смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные

органические фазы высушивали (Na_2SO_4), концентрировали под вакуумом, и затем сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с гексан / диэтиловый эфир / дихлорметан (1:1:1).

Выход: 1,59 г (70 %)

Стадии синтеза от (с) до (е) проводили по аналогии со способами, описанными для примера 185. Пример 133 (прозрачное масло) получали таким образом с выходом в 85 % за 3 стадии.

МС, m/z 585,3 (MH^+)

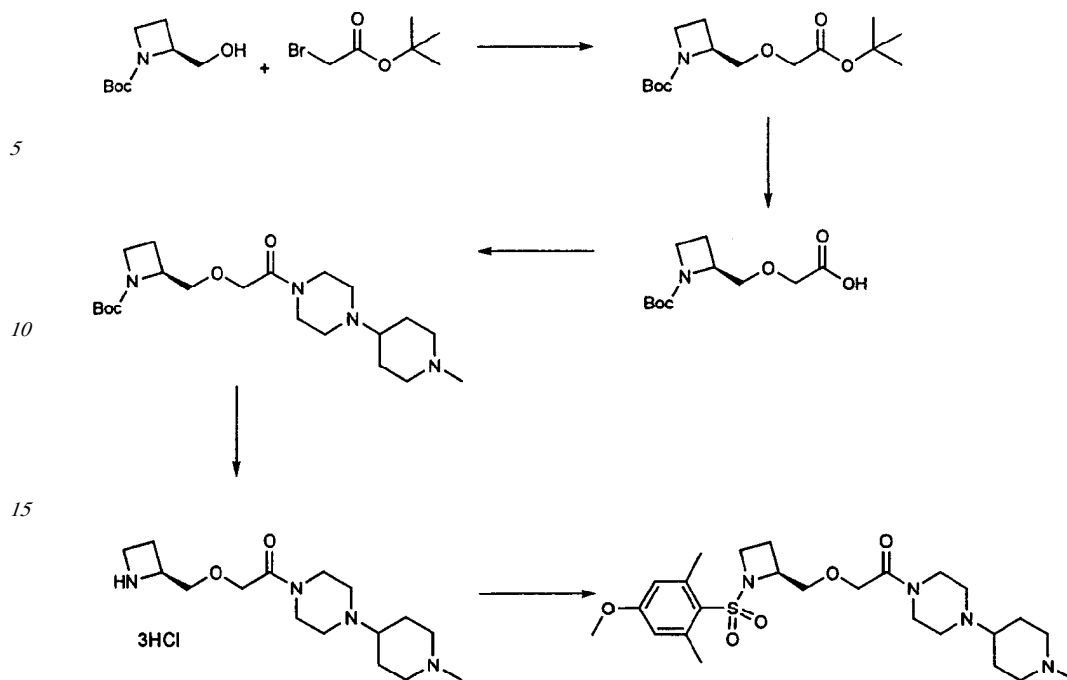
Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения были получены аналогично примеру 133 из (S)-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метанола, соответствующего сульфонилхлорида ($\text{R}^1 \text{SO}_2\text{Cl}$) и соответствующего амина ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$).

Пример №	Сульфонилхлорид ($\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$)	Амин ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$)	Выход (%) (за 4 стадии)	МС, m/z (MH^+)
142	4-метоксибензол-1-сульфонил хлорид	1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин	62	557,2
182	4-метоксибензол-1-сульфонил хлорид	4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин	56	556,2
183	2,4-дихлорбензол-1-сульфонил хлорид	4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин	20	594,1
184	2,4-дихлорбензол-1-сульфонил хлорид	1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин	28	609,2
189 ⁶	4-метоксибензол-1-сульфонил хлорид	1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин	14	571,3

⁶ Соответствующее основание было переведено в соответствующий дигидрохлорид (2 x HCl) следующим образом: свободное основание растворяли в небольшом количестве дихлорметан / диэтиловый эфир (1:5), смешивали с 2 М раствором хлороводорода в диэтиловом эфире (3 экв) и образовавшийся дигидрохлорид отфильтровывали.

Пример 135:

(S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)азетидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон



25

30

35

40

Стадия (i): К смеси из гидросульфата тетра-*n*-бутиламмония (122 мг, 0,363 ммоль), водного раствора гидроксида натрия (7,27 г, 181,7 ммоль в воде (7 мл)) и толуола (5 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-2-бromoацетат (0,799 мл, 5,45 ммоль) и затем охлаждали до 0 °С. Затем медленно добавляли раствор (S)-трет-бутил 2-((гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (680 мг, 3,63 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и 1 ч. перемешивали при этой температуре. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенный раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с гексан / диэтиловый эфир / дихлорметан (2:1:1). Выход: 910 мг (83 %)

45

50

Стадия (ii): (S)-трет-бутил 2-((2-трет-бутоксид-2-оксоэтокси)метил)азетидин-1-карбоксилат (890 мг, 2,95 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли гидроксид натрия (708 мг, 17,72 ммоль в воде (1 мл)). Реакционную смесь 2 ч. кипятили с обратным холодильником, затем снова охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Значение pH водной фазы устанавливали 2 М соляной кислотой до pH 2 и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄) и

концентрировали под вакуумом. Сырой продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

Выход: 700 мг (97 %)

Стадия (iii): К раствору (S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (650 мг, 2,65 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин (433 мг, 2,39 ммоль) и 4-метилморфолин (0,798 мл, 7,95 ммоль). Смесь смешивали с бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфонием гексафторфосфат (1,39 мг, 3,18 ммоль) и 15 ч. перемешивали при комнатной температуре. Затем под вакуумом концентрировали, остаток ресуспендировали в этилацетате (20 мл) и насыщенном растворе гидрокарбоната натрия (10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с диэтиловый эфир / дихлорметан / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (20:10:10:0,4).

Выход: 580 мг (53 %)

Стадия (iv): К раствору (S)-трет-бутил 2-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)метил)азетидин-1-карбоксилат (570 мг, 1,39 ммоль) в этилацетат / диэтиловом эфире (2 мл; 2:5) при комнатной температуре добавляли хлороводород (3,47 мл, 6,94 ммоль, 2 М раствор в диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали 2 ч. при 40 °C и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали.

Выход: 520 мг (89 %)

Стадия (v): К раствору (S)-2-(азетидин-2-илметокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанона тригидрохлорид (100 мг, 0,238 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]-ундец-7-ен (DBU) (0,15 мл, 0,993 ммоль) и перфторфенил 4-метокси-2,6-диметилбензолсульфонат (123 мг, 0,298 ммоль) [синтез см. пример 127].

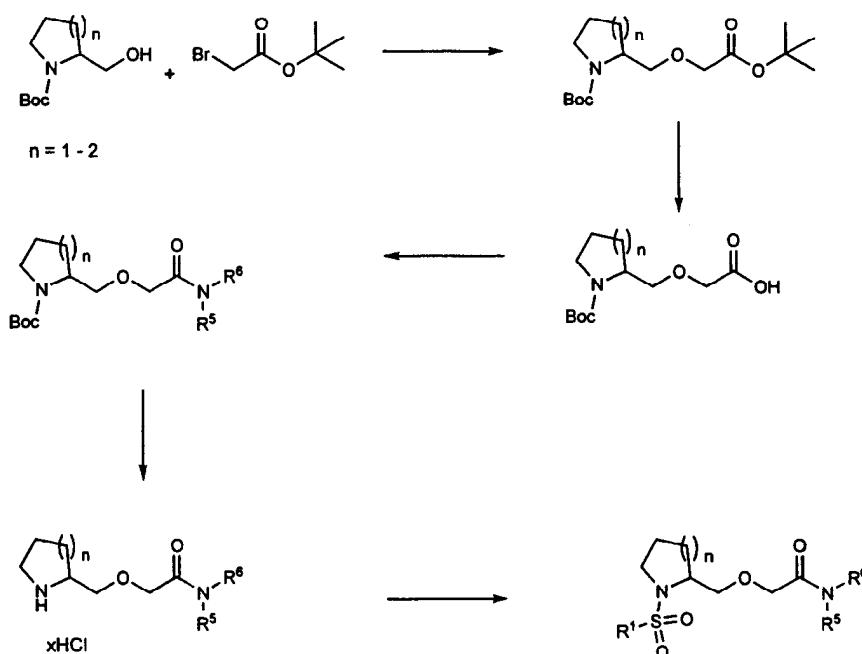
Реакционную смесь 1 ч. кипятили с обратным холодильником и перемешивали 3 дн. при комнатной температуре. Затем смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Затем органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), концентрировали под вакуумом, и

сырой продукт затем очищали колоночной хроматографией (силикагель) с диэтиловый эфир / дихлорметан / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (20:10:10:0,4).

Выход: 40 мг (33 %), желтая смола

МС, m/z 509,3 (MH^+)

Взаимодействие пирролидин-2-илметанола до замещенных 2-((1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамидов:



Пример 140:

(R)-2-((1-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

Стадия (i): К смеси из гидросульфата тетра-*n*-бутиламмония (334 мг, 0,994 ммоль), водного раствора гидроксида натрия (9,93 г, 248,43 ммоль в воде (10 мл)) и толуола (7,5 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-2-бromoацетат (2,19 мл, 14,91 ммоль) и затем охлаждали до 0 °C. Затем медленно добавляли раствор аминспирта (R)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,94 ммоль) в толуоле (7,55 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем 2 ч.

перемешивали при этой температуре. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали

5 (Na₂SO₄), концентрировали под вакуумом. Сырой продукт с этилацетатом фильтровали через силикагель и использовали в следующей стадии.

Выход: 3,2 г (>99 %)

10 Стадия (ii): (R)-трет-бутил 2-((2-трет-бутоксигидрокси-2-оксоэтоксигидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (3,2 г, 10,15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (25 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (2,44 г, 60,88 ммоль в воде (2,5 мл)).

15 Реакционную смесь 2 ч. кипятили с обратным холодильником, затем снова охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Значение pH водной фазы устанавливали 2 М соляной кислотой до pH 2 и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы высушивали

20 (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

Выход: 2,0 г (76 %)

25 Стадия (iii): Раствор (R)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (500 мг, 1,93 ммоль) в дихлорметане (5 мл) смешивали с N,N'-карбонилдимидазолом (328 мг, 1,93 ммоль) и 30 мин.

30 перемешивали при комнатной температуре. Затем при комнатной температуре добавляли раствор 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазина (353 мг, 1,93 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали 15 ч. при этой

35 температуре. Смесь после этого смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл) и затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические фазы высушивали

40 (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с диэтиловый эфир / дихлорметан / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (20:10:10:0,4).

Выход: 540 мг (66 %)

45 Стадия (iv): К раствору (R)-трет-бутил 2-((2-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтоксигидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (530 мг, 1,25 ммоль) в этилацетат / диэтиловый эфир (30 мл; 1:2) при комнатной

50 температуре добавляли хлороводород (6,24 мл, 12,48 ммоль, 2 М раствор в

диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали 2 ч. при 40 °С и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали.

Выход: 440 мг (81 %)

Стадия (v): К раствору (R)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пирролидин-2-илметокси)этанона тригидрохлорид (120 мг, 0,277 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,172 мл, 1,25 ммоль). Затем добавляли по каплям при 0 °С раствор 4-метокси-2,3,6-триметилбензол-1-сульфонилхлорида¹⁰ (58 мг, 0,249 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и 3 дн. перемешивали при этой температуре. Смесь смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), концентрировали под вакуумом, и затем сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель) с диэтиловый эфир / дихлорметан / метанол / раствор аммиака (25 % водн.) (20:10:10:0,4). Сырой продукт растворяли в небольшом количестве дихлорметан / диэтиловый эфир и медленно смешивали с хлортриметилсиланом (2,5 экв). Образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали.

Выход: 80 мг (47 %), белое твердое вещество

МС, *m/z* 537,2 (МН⁺)

Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из соответствующих исходных продуктов, точно следуя способу, описанному для примера 140. За данным протеканием реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии и базирующуюся на этом продолжительность реакции в аналогичных взаимодействиях согласовывали соответствующим образом. Температуры реакции и используемые количественные эквиваленты реагентов при аналогичных взаимодействиях могут незначительно отличаться. Каждый раз используемое количество триэтиламина в стадии (v) согласовывали в зависимости от стехиометрии использованного амин гидрохлорида (x HCl). Используемые исходные продукты являются коммерчески доступными или были получены как описано.

Пример №	Аминоспирт	Амин (R ⁵ R ⁶ NH)	Сульфонилхлорид (R ¹ SO ₂ Cl)	Выход (%) (за 5 стадий)	МС, <i>m/z</i> (МН ⁺)
152 ⁷	(R)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин	2-хлоро-6-метилбенз-1-сульфонил хлорид	34	513,1

Пример №	Аминоспирт	Амин (R^5R^6NH)	Сульфонилхлорид (R^1SO_2Cl)	Выход (%) (за 5 стадий)	МС, m/z (МН ⁺)
161 ⁸	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин	2-хлоро-6-метилбенз-1-сульфонил хлорид	27	512,1
162 ⁸	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин	2-хлоро-6-метилбенз-1-сульфонил хлорид	20	513,1
163 ⁸	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин	2-хлоро-6-метилбенз-1-сульфонил хлорид	11	527,1
167	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат ⁹	1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин	4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид ¹⁰	53	537,3
177 ⁸	(R)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат ⁹	1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин	4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид ¹⁰	16	537,3
180	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин	4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид ¹⁰	10	523,2
181	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин	4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид ¹⁰	8	537,3
190 ⁸	(S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат	1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин	4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид ¹⁰	20	522,3

⁷ Гидрохлоридное осаждение осуществлялось из раствора дихлорметана свободного основания при добавлении 2 М раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (10 экв).

⁸ Гидрохлоридное осаждение осуществлялось из метилэтилкетона / (необязательно) раствора диэтилового эфира свободного основания при добавлении 2 М раствора хлороводорода в диэтиловом эфире (3 - 5 экв).

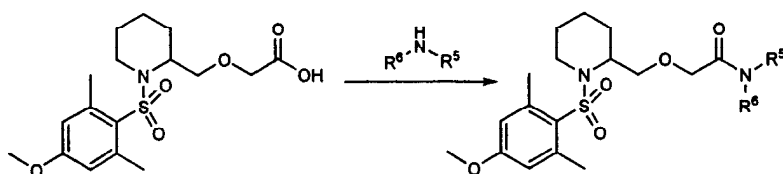
⁹ Используемый Вос защищенный (R)- соответственно (S)-аминоспирт был получен следующим образом: к охлажденному до 0 °С раствору Вос защищенной карбоновой кислоты (1 экв) в тетрагидрофуране (50 мл/ммоль) по каплям добавляли комплекс бороводород-тетрагидрофуран (1,5 экв, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и затем смесь перемешивали 3 ч. при комнатной температуре. К охлажденной до 0 °С смеси добавляли воду и карбоната калия и 30 мин. перемешивали. Затем водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3 х) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 х), затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель).

[см. также Timothy J. Wilkinson *et al.*; Org. Lett.; 2000; 155 – 158]

¹⁰ 4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид получали следующим образом: К охлажденному до 0 °С раствору 3,5-диметиланизола (1 экв) в дихлорметане (25 мл/ммоль) медленно в течение 10 мин. по каплям добавляли

хлорсульфокислоту (5 экв) в дихлорметане (25 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали последующие 10 мин. и затем медленно накапывали в ледяную воду и перемешивали до тех пор, пока не расплавился лед. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

Взаимодействие 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (кислотное элементарное звено S27) с аминами ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$):



Пример 201:

2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этанон

К раствору кислотного элементарного звена S27 (1 экв) в дихлорметане (5 мл/ммоль) при 0 °C добавляли диизопропилэтиламин (2,5 экв), следующий от N-гидроксисбензотриазола (HOBt) (1 экв) и N-этил-N'-(3-диметиламино пропил) карбодиимид гидрохлорид (EDCI) (1,5 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали 15 мин. при 25 °C. Затем охлаждали до 0 °C и добавляли 4-(пиперидин-4-ил)пиридин (1,2 экв). Смесь перемешивали до полного взаимодействия 16 ч. при 25 °C. Разбавляли с дихлорметаном (30 мл) и с насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором хлорида натрия, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и снова экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (2 % метанол в дихлорметане).

Выход: 40 %

МС, m/z 516,2 (MH^+)

Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из соответствующих исходных продуктов точно следуя способу, описанному для примера 201.

2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (кислотное элементарное звено S27) синтезировали по аналогии с описанным для примеров 202 и 210 способом получения соответствующей карбоновой кислоты из соответствующего аминоспирта, причем 4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид был получен аналогично способу, описанному для примера 167 (за исключением, что использовали 2 экв. хлорсульфоуксусной кислоты).

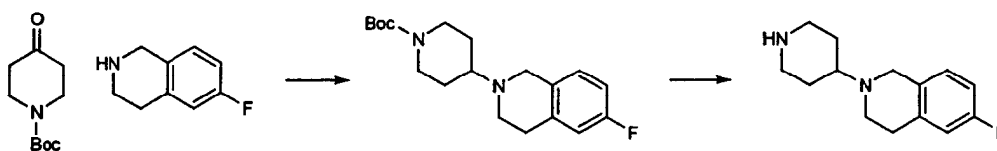
Пример №	Амин (R ⁵ R ⁶ NH)	Выход (%)	МС, m/z (MH ⁺)
200	6-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	50	588,2
211*	2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин	11	559,3
217	3-(пиперидин-4-ил)пиридин	50	516,2

* Реакция была проведена в N,N-диметилформамиде вместо дихлорметана.

Получение аминов:

6-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

(использован в синтезе примерного соединения 200)



Стадия (i): К раствору трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,12 ммоль) и 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2,6 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли под азотом при 25 °С каталитическое количество уксусной кислоты, следующее из цианоборгидридом натрия (2,5 экв). Полученный раствор перемешивали до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 16 ч. при этой температуре. К реакционной смеси добавляли лед и затем концентрировали под вакуумом. Остаток ресуспендировали в дихлорметане (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором

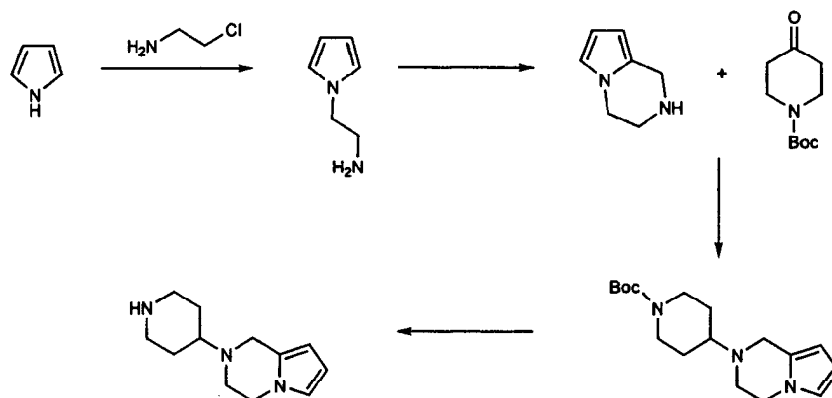
хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный таким образом сырой продукт непосредственно использовали в следующей стадии синтеза.

Выход: 50 %

Стадия (ii): К раствору трет-бутил 4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв) в дихлорметане (10 мл/ммоль) при 0 °C добавляли трифторуксусную кислоту (13 экв) и затем реакционную смесь 2 ч. перемешивали при 25 °C. Растворитель удаляли, и сырой продукт высушивали под вакуумом. Полученный таким образом амин подвергали дальнейшему взаимодействию без очистки.

2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин

(использован в синтезе примерного соединения 211)



Стадия (i): К раствору 1H-пиррол (4 г, 0,06 моль) в ацетонитриле (33 мл) добавляли гидроксид натрия (9,4 г, 0,23 моль; порошок) и гидросульфат тетрабутиламмония (0,8 г, 2,36 ммоль). Смесь перемешивали 30 мин. при 25 °C, затем добавляли 2-хлорэтиламин гидрохлорид (8,2 г, 0,07 моль).

Реакционную смесь 24 ч. кипятили с обратным холодильником, твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом.

Сырой продукт очищали путем дистилляции под вакуумом.

Выход: 30 %

Стадия (ii): К раствору 1-(2-аминоэтил)пиррол (9 ммоль) и 37 % водный раствор формальдегида (9 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали 15 мин. при 50 °C. Затем охлаждали до 25 °C и перемешивали последующие 4 ч. при этой температуре. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток ресуспендировали

в этилацетате, подщелачивали водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии синтеза.

Выход: 40 %

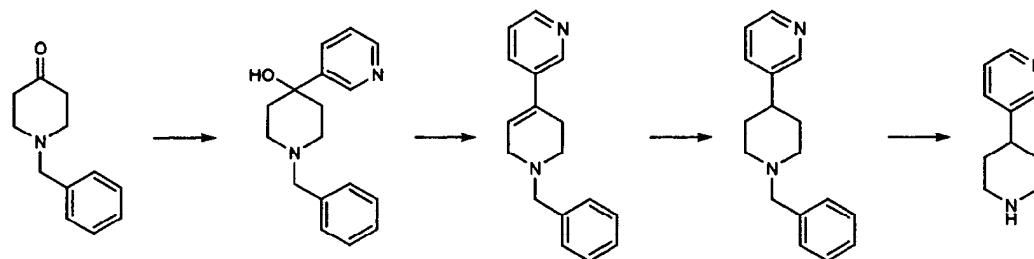
Стадия (iii): К раствору 4-оксо-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (4,68 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидро-пирроло 1,2-а] пиазина (3,9 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли под азотом при 25 °C каталитическое количество уксусной кислоты, следующее за цианоборгидридом натрия (2,5 экв). Полученный раствор до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 16 ч. перемешивали при этой температуре. К реакционной смеси добавляли лед и затем концентрировали под вакуумом. Остаток ресуспендировали в дихлорметане (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный таким образом сырой продукт непосредственно использовали в следующей стадии синтеза.

Выход: 40 %

Стадия (iv): Раствор трет-бутил 4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,8 ммоль) и хлороводорода в этилацетате (30 мл, насыщенный раствор) перемешивали до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 2 ч. при комнатной температуре. Растворитель удаляли, и сырой продукт высушивали под вакуумом. Полученный таким образом амин без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

3-(пиперидин-4-ил)пиридин

(использован в синтезе примерного соединения 217)



Стадия (i) : К раствору 3-бромпиридина (1 экв) в сухом тетрагидрофуране (250 мл) добавляли по каплям n-буллитий (2 экв) при -78 °C в течение 2 ч.

Реакционную смесь затем перемешивали 1 ч. при -78 °С. N-бензил-пиперидон (3 г, в 50 мл тетрагидрофуран) медленно добавляли по каплям к этому раствору при -78 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при -78 °С и за протеканием реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. После полного взаимодействия смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (4 % метанол в дихлорметане). Выход: 20 %

Стадия (ii): К раствору 1-бензил-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (1 г) в метаноле (10 мл) добавляли по каплям 80 %-ую серную кислоту при 0 °С. Реакционную смесь выдерживали 4 дн. при 90 °С и за протеканием реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. После полного взаимодействия избыточный метанол удаляли и затем смесь путем добавления раствора гидроксида натрия устанавливали до pH 14 и экстрагировали дихлорметаном (4 x 100 мл). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный таким образом сырой продукт непосредственно использовали в следующей стадии синтеза.

Выход: количественный

Стадия (iii): К раствору 3-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (950 мг) в метаноле (10 мл) добавляли под аргоном 10% Pd/C (600 мг) и полученную смесь 16 ч. перемешивали при 23 °С под атмосферой водорода. За протеканием реакции следили с помощью применения LC-МС анализа и смесь после полного взаимодействия фильтровали через целит, и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и сырой продукт использовали прямо в следующей стадии синтеза.

Выход: количественный

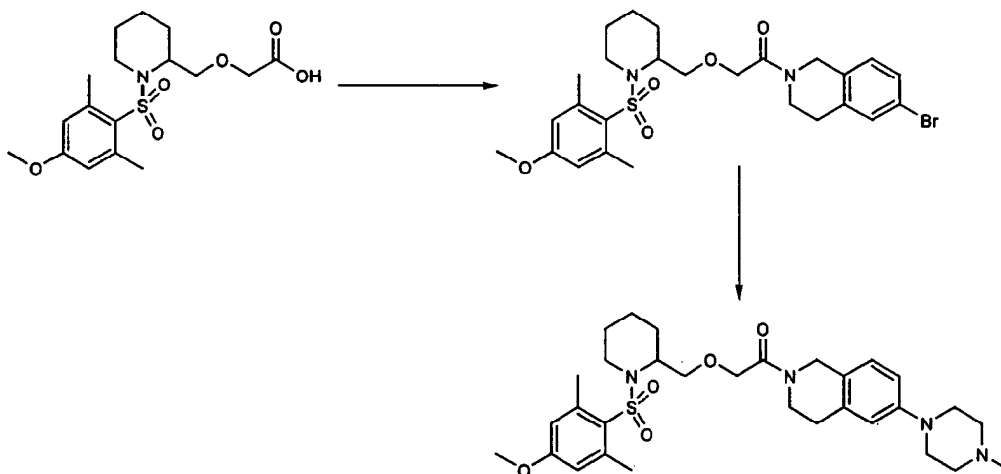
Стадия (iv): К раствору 3-(1-бензилпиперидин-4-ил)пиридина (650 мг) в метаноле (10 мл) добавляли под аргоном $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (600 мг), следом за каталитическим количеством уксусной кислоты. Полученную смесь 16 ч. перемешивали при 23 °С под атмосферой водорода. За протеканием реакции следили посредством LC-МС анализа и смесь после полного взаимодействия фильтровали через целит, и промывали метанолом. Фильтрат

концентрировали под вакуумом, и сырой продукт использовали непосредственно в следующей стадии синтеза.

Выход: количественный

Пример 215:

2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон



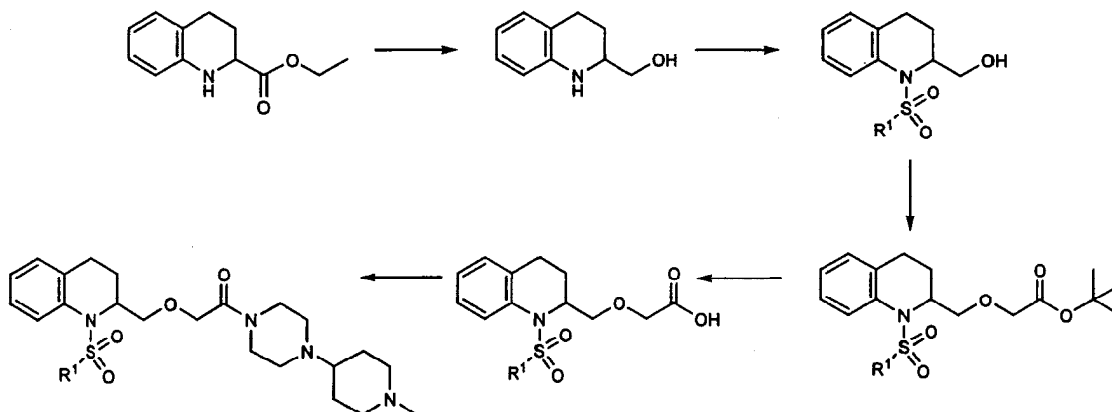
Стадия (i): К раствору кислотного элементарного звена S27 (1,5 г) в дихлорметане (5 мл/ммоль) при 0 °С добавляли диизопропилэтиламин (2,5 экв), следом за N-гидроксibenзотриазолом (HOBt) (1 экв) и N-этил-N'-(3-диметиламино пропил) карбодиимид гидрохлорид (EDCI) (1.5 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали 15 мин. при 23 °С. Затем охлаждали до 0°С и добавляли по каплям 6-бром-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин (1.2 экв, растворенный в дихлорметане). Реакционную смесь перемешивали до полного взаимодействия 16 ч. при 25 °С. Разбавляли с дихлорметаном (100 мл) и с насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором хлорида натрия, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и снова экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (5 % этилацетат в дихлорметане).
Выход: 80 %

Стадия (ii): К раствору N-метил пиперазина (3,6 ммоль) и 1-(6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанона (3 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (2,5 экв) и полученный раствор 30 мин. дегазировали с аргоном. Затем добавляли ксантафос (2 ммоль), следом за палладий трис(дибензилиденацетон)дипалладием (0,15 ммоль) под аргоном и смесь нагревали 16 ч. до 120 °С. За протеканием реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом, и фильтрат под вакуумом концентрировали. Сырой продукт ресуспендировали в дихлорметане и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (4 % метанол в дихлорметан).

Выход: 10 %

МС, m/z 585,3 (MH^+)

Получение замещенных производных 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)уксусной кислоты:



Пример 202:

2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

Стадия (i): этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (25 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл/ммоль) по каплям добавляли при 0 °С к суспензии тетрагидроалюмината лития (2 экв) в тетрагидрофуран (50 мл).

Реакционную смесь 1 ч. перемешивали при 25 °С и затем 4 ч. кипятили с обратным холодильником. За протеканием реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор сульфата натрия, и затем смесь фильтровали через целит, и промывали этилацетатом. Фильтрат в вакууме концентрировали и сырой очищали продукт колоночной хроматографией (3:7 этилацетат / гексан).

Выход: 50 %

Стадия (ii): К раствору (1,2,3,4-тетрагидро-хиолин-2-ил)-метанол (0,67 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при 0 °С пиридин (5 экв), следом за каталитическим количеством диметиламинопиридина (0,01 экв). Затем по каплям добавляли 4-метокси-2,6-диметил-бензолсульфонил хлорид (1,2 экв) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 1 ч. при 25 °С, затем разбавляли с дихлорметаном (50 мл) и с насыщенным раствором сульфата меди (4 x 15 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (5 % этилацетат в дихлорметане).

[4-метокси-2,6-диметилбензол-1-сульфонилхлорид был получен аналогично способу, описанному для примера 167 (за исключением, что использовали 2 экв хлорсульфокислоты).]

выход: 75 %

Стадия (iii): К холодному раствору (1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-2-ил)метанола (0,47 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли хлорид тетрабутиламмония (0,33 экв) и 35 %-ый раствор гидроксида натрия (3 мл) при 0 °С. К этой холодной реакционной смеси добавляли по каплям трет-бутил бромоацетат (1,5 экв) при 0 °С. Затем смесь перемешивали до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 90 мин. при 25 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл) и органическую фазу промывали водой, пока значение pH не стало нейтральным. Затем экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия, органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (20 % этилацетат в гексане).

Выход: 66 %

Стадия (iv): К раствору трет-бутил 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)ацетата (1 экв) в дихлорметан (10 мл/ммоль) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (13 экв) и смесь перемешивали 2 ч. при 25 °С. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и сырой продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

Стадия (v): К раствору 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (1 экв) в дихлорметан (5 мл/ммоль) при 0 °С добавляли диизопропилэтиламин (2,5 экв), следом за N-гидроксibenзотриазолом (HOBT) (1 экв) и N-этил-N'-(3-диметиламино пропил) карбодиимид гидрохлорид (EDCI) (1,5 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали 15 мин. при 25 °С. Затем охлаждали до 0 °С и добавляли 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин (1,2 экв). Реакционную смесь перемешивали до полного взаимодействия 16 ч. при 25 °С. Разбавляли с дихлорметаном (30 мл) и с насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором хлорида натрия, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и снова экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (2 % метанол в дихлорметане).

Выход: 60 %

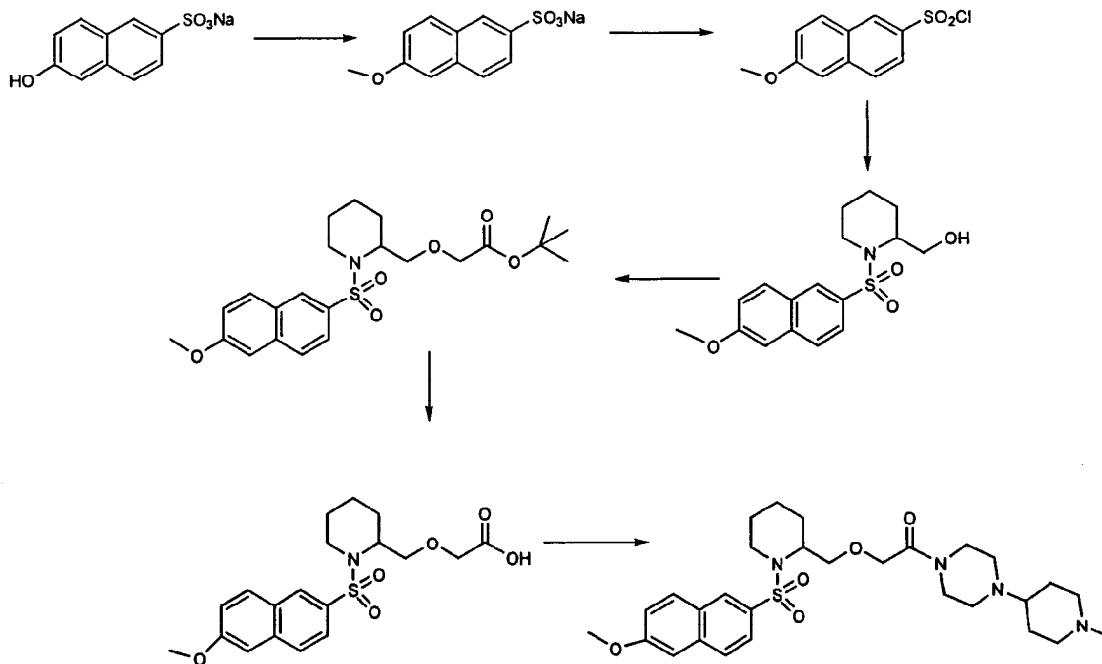
МС, *m/z* 585,3 (MH⁺)

Приведенные в нижеследующей таблице примерные соединения получали из соответствующих сульфонилхлоридов точно следуя способу, описанному для примера 202 (Стадия (v)).

Пример №	Сульфонилхлорид (R ¹ SO ₂ Cl)	Выход (%) (за 5 стадий)	МС, <i>m/z</i> (MH ⁺)
203	нафтаден-2-сульфонил хлорид	18	577,2
204	4-метоксибензол-1-сульфонил хлорид	10	557,2

Пример 210:

2-((1-(6-метоксинафтаден-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон



Стадия (i): К раствору 6-гидроксиафтален-2-сульфоната натрия (9 ммоль) в воде (20 мл) добавляли гидроксид натрия (0,7 г). К этому раствору добавляли диметилсульфат (1,1 экв) в течение 1 ч. при 50-55 °С, следом за хлоридом натрия (3,3 г). Твердое вещество отфильтровывали и промывали насыщенным раствором хлорида натрия и толуолом. Сырой продукт затем высушивали.

Выход: 75 %

Стадия (ii): К раствору 6-метоксинафтален-2-сульфоната натрия (2 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) под азотом добавляли при 0 °С тионилхлорид (0,25 мл). Реакционную смесь 3 ч. перемешивали при 0 °С и затем смешивали с ледяной водой (20 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой. Затем твердое вещество ресуспендировали в дихлорметане (25 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом.

Выход: 75 %

Стадия (iii): К холодному раствору пиперидин-2-илметанола (1,5 ммоль) в дихлорметан (10 мл) добавляли триэтиламин (2,5 экв). Затем по каплям добавляли раствор 6-метоксинафтален-2-сульфонилхлорид (1,5 ммоль) в дихлорметан (5 мл) и смесь перемешивали до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 90 мин. при 25 °С. Реакционную смесь смешивали с дихлорметаном (100 мл) и экстрагировали водой. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и

концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (5 % метанол в дихлорметане).

Выход: 50 %

Стадия (iv): К холодному раствору (1-(6-метоксинафтален-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метанола (0,75 ммоль) в толуоле (4,5 мл) добавляли хлорид тетрабутиламмония (0,33 экв) и 35 %-ый раствор гидроксида натрия (4,5 мл) при 0 °С. К этой холодной реакционной смеси по каплям трет-бутил бромоацетат (1,5 экв) при 0 °С добавляли. Затем смесь перемешивали до полного взаимодействия (ТХ-контроль) 90 мин. при 25 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и органическую фазу промывали водой, пока значение pH не было нейтральным. Затем экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия, органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (50 % этилацетат в гексане).

Выход: 90 %

Стадия (v): К раствору трет-бутил 2-((1-(6-метоксинафтален-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетата (1 экв) в дихлорметан (10 мл/ммоль) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (13 экв) и смесь 2 ч. перемешивали при 25 °С. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и сырой продукт без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии синтеза.

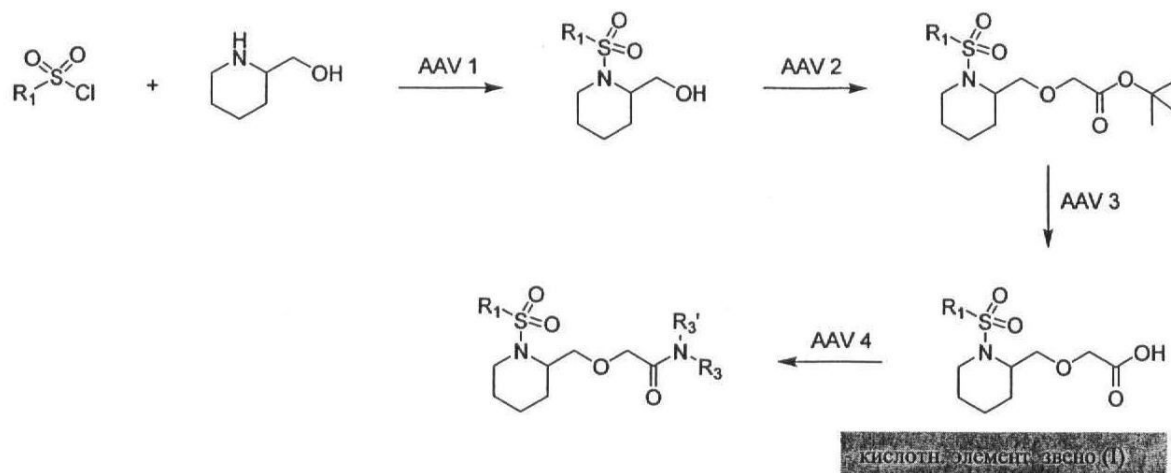
Стадия (vi): К раствору 2-((1-(6-метоксинафтален-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (1 экв) в дихлорметане (5 мл/ммоль) добавляли при 0 °С диизопропилэтиламин (2,5 экв), следом за N-гидроксibenзотриазолом (HOBt) (1 экв) и N-этил-N'-(3-диметиламино пропил) карбодиимид гидрохлорид (EDCI) (1,5 экв). Полученную реакционную смесь 15 мин. перемешивали при 25 °С. Затем охлаждали до 0 °С и добавляли 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин (1,2 экв). Реакционную смесь перемешивали до полного взаимодействия 16 ч. при 25 °С. Разбавляли с дихлорметаном (100 мл) и с насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором хлорида натрия, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и снова экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (2 % метанол в дихлорметане).

Выход: 50 %

МС, m/z 559,3 (MH^+)

Примеры 121 - 126 и 148 - 150:

Реакционная схема:



AAV 1: сульфонирование

5 эквивалента соответствующего аминспирта растворяли в дихлорметане (прибл. 1,5 мл/ммоль) и при комнатной температуре смешивали с соответствующим, растворенным в дихлорметане (прибл. 1,5 мл/ммоль) сульфонилхлоридом (1 эквивалент). После полного взаимодействия сульфонилхлорида (ТХ-контроль) состав промывали 3х 5 %-ой HCl. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и под вакуумом концентрировали до сухости.

AAV 2: этерификация

Соответствующий спирт (1 эквивалент) растворяли в ТГФ (прибл. 5,5 мл/ммоль), охлаждали до 0 °С и порционно смешивали с гидридом натрия (1,2 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0 °С до того, как добавляли трет.-бутилбромацетат (2,5 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Для переработки состав резко охлаждали насыщенным раствором хлорида

аммония, водную фазу экстрагировали 2х этилацетатом и объединенные органические фазы промывали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу

5 высушивали над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом до сухости и остаток очищали колоночной хроматографией.

10 AAV 3: Расщепление трет-бутилового эфира

Соответствующий трет-бутиловый эфир растворяли в дихлорметане (прибл. 15 мл/ммоль) и при комнатной температуре смешивали с трифторуксусной

15 кислотой (прибл. 3,25 мл/ммоль). Реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали до полного взаимодействия трет-бутилового эфира (ТХ-контроль) и затем под вакуумом концентрировали до сухости. Остаток затем 3х смешивали с толуолом и концентрировали до сухости.

20 AAV 4: Сочетание амина

Соответствующую карбоновую кислоту (1 эквивалент) растворяли в

25 дихлорметане (прибл. 8 мл/ммоль), смешивали с 1,1'-карбонилдиимидазолом (прибл. 1,05 эквивалента) и 1 час перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли соответствующий амин (1 эквивалент), растворенный в

30 дихлорметане (прибл. 8 мл/ммоль) и реакцию смесь 16 часов перемешивали при комнатной температуре. Для переработки состав 3х с насыщенным раствором хлорида аммония и промывали 3х с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, органическую фазу высушивали над

35 сульфатом натрия и в заключение концентрировали под вакуумом до сухости.

40 Кислотные элементарные звенья (I) (AAV 1 – AAV 3):

(Ia) 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты

Согласно AAV 1 подвергали взаимодействию 4-бромобензол-1-сульфонил

45 хлорид (58,7 ммоль) с 2-(гидроксиметил)-пиперидин с 77% выходом до получения (1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанола. Который согласно AAV2 далее взаимодействовал причем получали трет-бутил 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетат с выходом в 38% (17,3

50 ммоль). Окончательное расщепление трет-бутилового эфира согласно AAV 3

проводили без потерь до получения 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты.

5 (Ib) 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты
Согласно AAV 1 подвергали взаимодействию 3-бромбензол-1-сульфонил
хлорид (58,7 ммоль) с 2-(гидроксиметил)-пиперидином с 80% выходом до
10 получения (1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанола. Который
согласно AAV2 далее взаимодействовал, причем получали трет-бутил 2-((1-(3-
бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетат с выходом в 31% (14,9
15 ммоль). Окончательное расщепление трет-бутилового эфира согласно AAV 3
проводили без потерь до получения 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-
2-ил)метокси)уксусной кислоты.

20 (Ic) (1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанол
4-бром-2,6-диметилбензол-1-сульфонил хлорид: к охлажденной до -5 °С смеси
из 200 мл 48%-ого HBr и 50 г 3,5-диметиланилина добавляли раствор из 42 г
25 нитрита натрия в 150 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 1 час между
-5 °С и 0 °С. В заключение эту реакционную смесь медленно добавляли к
нагретой до 80 °С смеси из 88,3 г бромида меди(I) и 150 мл 48%-ого HBr.
30 Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 °С и наблюдали с
помощью ТХ контроля (силикагель; гексан). После окончания реакции продукт
получали путем перегонки с водяным паром и очищали колоночной
35 хроматографией (силикагель; гексан). Таким образом, получали 1-бром-3,5-
диметилбензол с выходом в в 60% (30 г).
Только что полученный бромид, растворенный в 150 мл дихлорметана,
добавляли по каплям в течение 20 минут при 0 °С к 90 мл раствора
40 хлорсульфокислоты. После окончания добавления перемешивали 1 час при
комнатной температуре. Протекание реакции контролировали с помощью ТХ
(гексан). После окончания реакции реакционную смесь выливали на лед и 3 х
45 экстрагировали дихлорметаном (по 200 мл). Объединенные органические фазы
высушивали над Na₂SO₄, под вакуумом концентрировали и очищали
колоночной хроматографией (силикагель; гексан). Целевой 4-бром-2,6-
диметилбензол-1-сульфонил хлорид получали с выходом в 65% (29,8 г).
50

(1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанол:

К раствору (1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанола (22,5 г) в дихлорметане (290 мл) добавляли карбонат калия и смесь охлаждали до 0 °С. Суспензию гидрохлорида пиперидин-2-илметанола (39 г, имеется в продаже, CAS № 3433372) в дихлорметане (300 мл) добавляли в течение 45 минут при 0 °С к суспензии сульфонилхлорида. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (силикагель; 10% EtOAc/гептан). После окончания реакции отфильтровывали, промывали водой и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под вакуумом, и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель; 10% EtOAc/гексан). (1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанол получали с выходом в 61,2% (30 г).

Трет-бутил 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетат:

К раствору 18 г (1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метанола в 180 мл толуола добавляли 180 мл 50%-ого раствор гидрокси натрия и 180 мл трет-бутил бромацетата и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 1,815 г гидросульфата тетра-п-бутиламмония и перемешивали еще 45 минут при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (20% EtOAc/гексан). После окончания реакции добавляли 400 мл этилацетата и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель; 5% EtOAc/гексан). Получали трет-бутил 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетат с выходом в 78,2% (18 г).

Расщепление трет-бутилового эфира

40 г 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетата согласно AAV 3 приводило с выходом 76% до получения 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты.

Пример № 121:

2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ib) (6,4 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 1-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазином. Целевой продукт получали с выходом в 57%. ВЭЖХ-МС, m/z 557,2 (MН⁺)

Пример № 122:

2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ib) (4 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 1-(4-пиридил)пиперазином. Целевой продукт получали с выходом в 97%. ВЭЖХ-МС, m/z 537,1 (MН⁺)

Пример № 123:

2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ia) (7,6 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 1-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазином. Целевой продукт получали с выходом в 73%. ВЭЖХ-МС, m/z 557,2 (MН⁺)

Пример № 124:

2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ib) (5 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 4-(2-пирролидиноэтил)пиперидин. Целевой продукт получали с выходом в 69%. ВЭЖХ-МС, m/z 556,2 (MН⁺)

Пример № 125:

2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ia) (7,6 ммоль подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 4-(2-пирролидиноэтил)пиперидином. Целевой продукт получали с выходом в 71%. ВЭЖХ-МС, m/z 556,2 (MН⁺)

Пример № 126:

2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ia) (5 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 1-(4-пиридил)пиперазином. Целевой продукт получали с выходом в 70%. ВЭЖХ-МС, m/z 537,1 (MН⁺)

Пример № 148:

2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ic) (7,1 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 1-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазином. Целевой продукт получали с выходом в 70%. ВЭЖХ-МС, m/z 585,1 (MН⁺)

Пример № 149:

2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ic) (7,1 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 4-(2-пирролидиноэтил)пиперидином. Целевой продукт получали с выходом в 70%. ВЭЖХ-МС, m/z 584,0 (MН⁺)

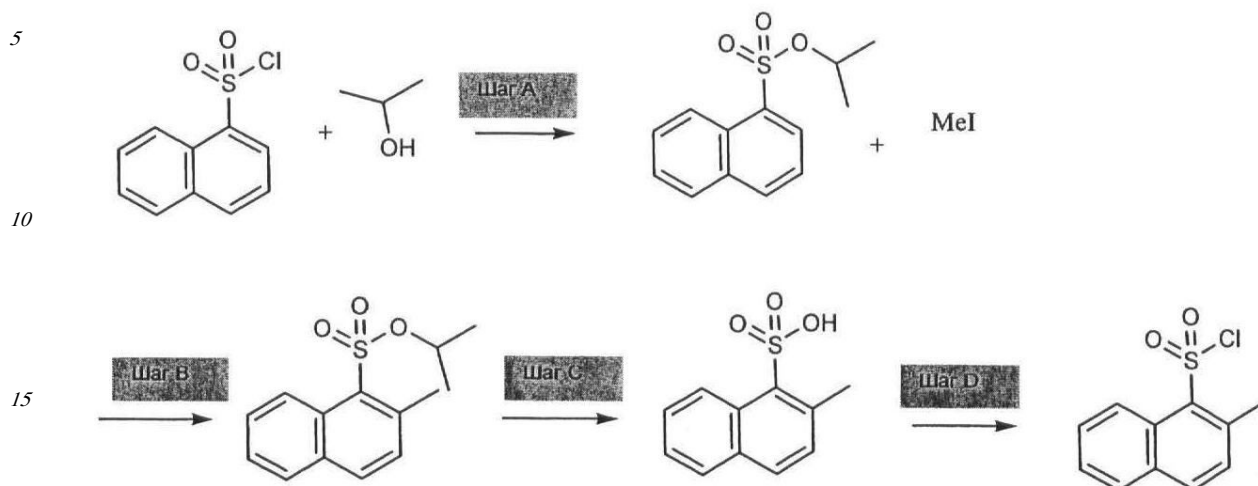
Пример № 150:

2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

кислотное элементарное звено (Ic) (7,1 ммоль) подвергали взаимодействию согласно AAV4 с 1-(4-пиридил)пиперазином. Целевой продукт получали с выходом в 79%. ВЭЖХ-МС, m/z 565,0 (MН⁺)

Получение сульфонилхлоридов:

Получение 2-метилнафталин-1-сульфонилхлорида:

**Шаг А:**

25 К смеси 2-пропанола (7.3 мл) и пиридина (25 мл) при -5°C порционно добавляли коммерчески доступный 1-нафтилсульфонилхлорид (21.5 г). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 ч. Для переработки при этой температуре смешивали с ДХМ (75 мл) и 1 М HCl (75 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3x75 мл) и объединенные органические фазы промывали посредством 1 М HCl (2 x 50 мл) и нас. Раствора NaCl. (50 мл). После высушивания над MgSO₄ полностью концентрировали и получали целевой продукт с необходимой чистотой. 22.8 ,

30

35 96%.

Шаг В:

40 Соединение, указанное в заголовке из шага А (18.6 г) растворяли в ТГФ (190 мл) и смесь охлаждали под атмосферой защитного газа до -78°C. Затем добавляли 1.6 М n-BuLi в n-гексан (51 мл) так медленно, что температура не повышалась выше -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в

45

50 течение 2 ч. и затем смешивали с MeI (9.7 мл). реакцию смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. при этой температуре. Для переработки

при этой температуре смешивали с нас. NH_4Cl (80 мл) и затем разбавляли с EtOAc (500 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 120 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и нас. раствором NaCl . (50 мл). После высушивания над MgSO_4 полностью концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc). Получали целевой продукт 12.4 г, 63%.

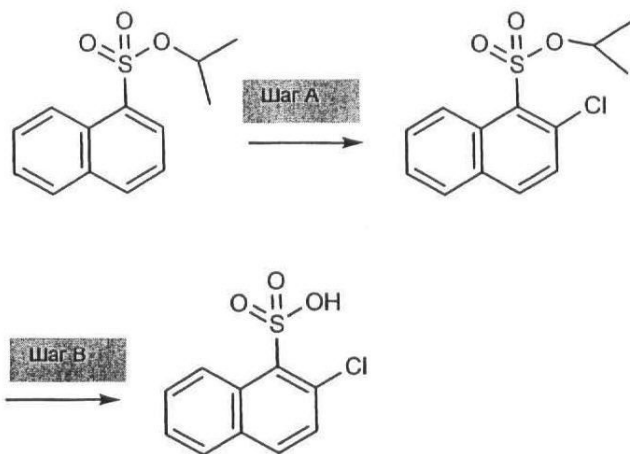
Шаг C:

Соединение, указанное в заголовке из шага B (0.8 г) суспендировали в 4М HCl (31 мл) и смесь нагревали в течение 1-2 ч. до 110°C . Затем охлаждали в течение 15 ч. до комнатной температуры, полностью концентрировали и остаток высушивали после двукратного совместного выпаривания с ДХМ (2 x 30 мл) в высоком вакууме. Полученный таким образом продукт без дальнейшей очистки использовали в следующем шаге. 0.47 г, 70%.

Шаг D:

Соединение, указанное в заголовке из шага C (0.46 г) суспендировали в толуоле (2.2 мл) и полученную смесь смешивали с SOCl_2 (0.75 мл) и ДМФ (0.010 мл). Затем нагревали в течение 1 ч. до 90°C пока не получали раствор. Раствор полностью концентрировали и остаток высушивали в высоком вакууме. Полученный таким образом продукт без дальнейшей очистки использовали в следующем шаге.

Получение 2-хлорнафталин-1-сульфокислоты:



Шаг А:

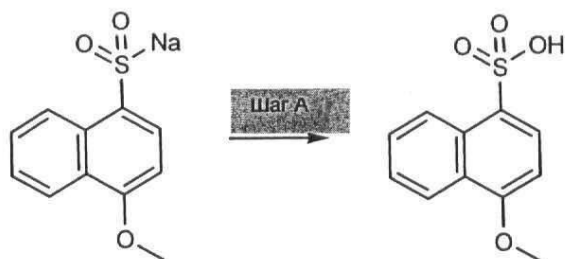
Соединение, указанное в заголовке из получения 2-метилнафталин-1-сульфонилхлорида, шаг А (20 г) растворяли в ТГФ (213 мл) и смесь под атмосферой защитного газа охлаждали до -78°C . Затем добавляли 1.6 М n-BuLi в n-гексан (55 мл) так медленно, что температура не превышала -70°C . Реакционную смесь при -70°C перемешивали в течение 2 ч. и затем смешивали с гексахлорэтаном (21 г). Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 15 ч. при этой температуре. Для переработки при этой температуре смешивали с нас. NH_4Cl (100 мл) и затем разбавляли с EtOAc (350 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 120 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и нас. раствором NaCl. (50 мл). После высушивания над MgSO_4 полностью концентрировали, и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc). Получали целевой продукт. 19.8 г, 87%.

Шаг В:

Соединение, указанное в заголовке из шага А (3 г) растворяли в EtOH (15.4 мл) и смешивали с TFA (0.04 мл). Полученный раствор в течение 5 ч. кипятили с обратным холодильником. После охлаждения концентрировали, и остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали водой (10 мл). После высушивания над

MgSO₄ полностью концентрировали. Полученный продукт без дальнейшей очистки использовали в следующем шаге. 2.2 г, 87%.

Получение 4-метоксинафталин-1-сульфокислоты:



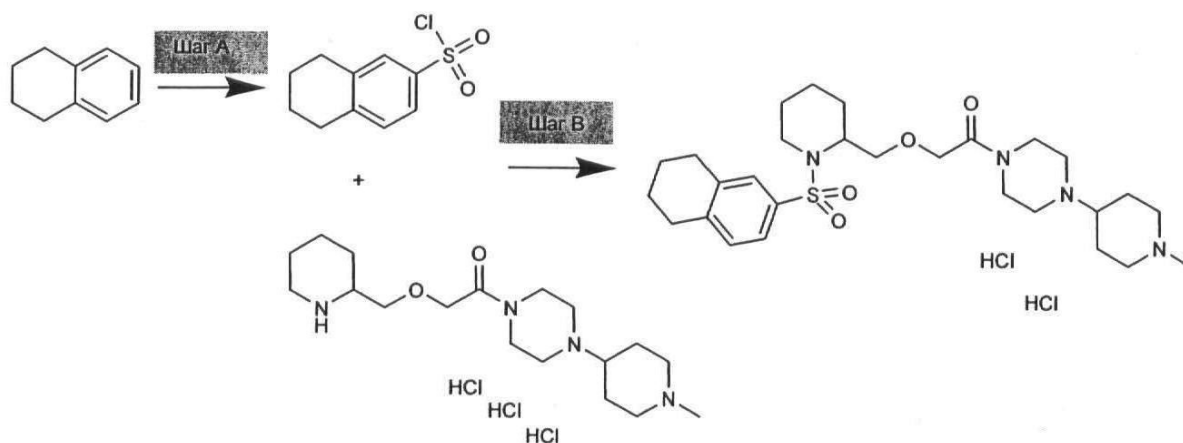
Шаг А:

К смеси воды (5.2 мл) и конц. HCl (22 мл) при КТ добавляли приобретенный в продаже 4-метоксинафтил-1-сульфонат натрия (2.5 г). Смесь многократно экстрагировали посредством MeOH/EtOAc 1:15 (вместе 400 мл) и объединенные органические фазы промывали нас. раствором NaCl. (50 мл). После высушивания над MgSO₄ полностью концентрировали. Полученный продукт без дальнейшей очистки использовали в следующем шаге. 1.2 г, 52%.

По точному образцу со способом, описанным для 2-метилнафталин-1-сульфонилхлорида, за исключением, что были применены указанные в нижеследующей таблице сульфокислоты, происходило получение следующих примеров.

Сульфокислота	Сульфонилхлорид

Сульфокислота	Сульфонилхлорид

Пример 179:**Шаг А:**

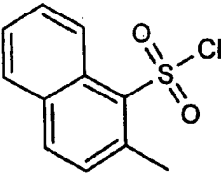
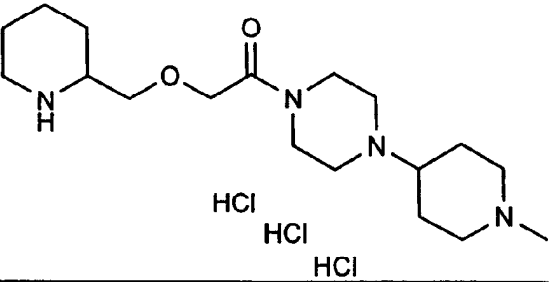
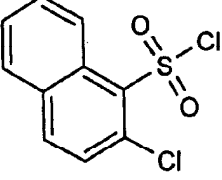
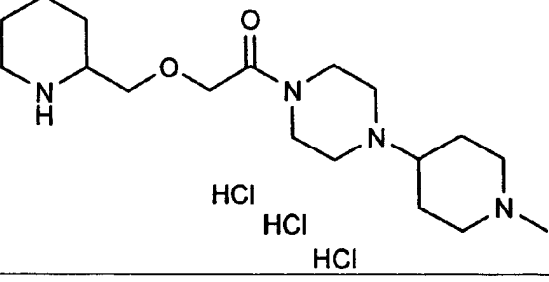
Приобретенный в продаже 1,2,3,4-тетрагидронафталин (50 мл) помещали в хлороформ (110 мл). При от -5 до -10°C при помешивании в течение 30 мин. по каплям добавляли хлорсульфокислоту (73 мл). Охлаждение удаляли, и раствор нагревали в течение 1 ч. до КТ. Реакционный раствор добавляли на лед и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ/МеОН 9 : 1 (3 x 150 мл) и объединенные органические фазы промывали ледяной водой (2x 50 мл). После высушивания над MgSO_4 полностью концентрировали, и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc). Получали целевой продукт. 8.4 г, 10%.

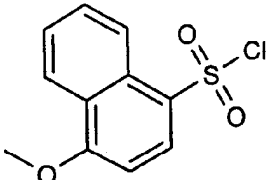
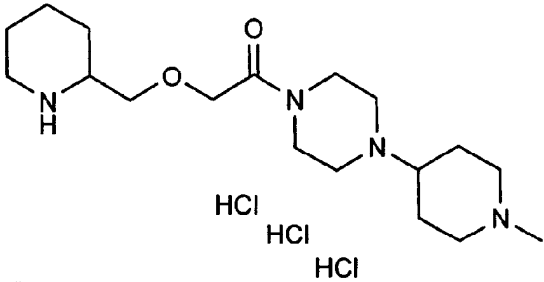
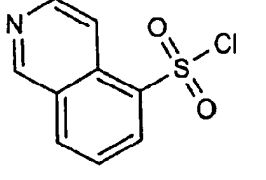
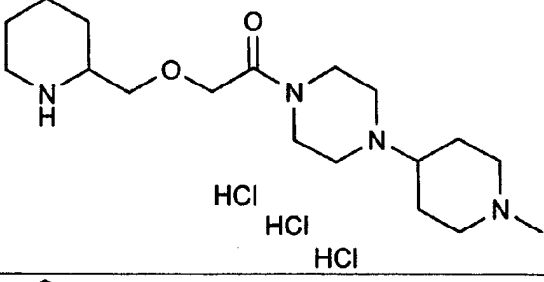
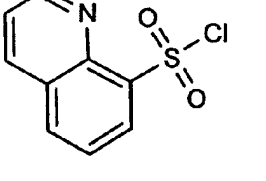
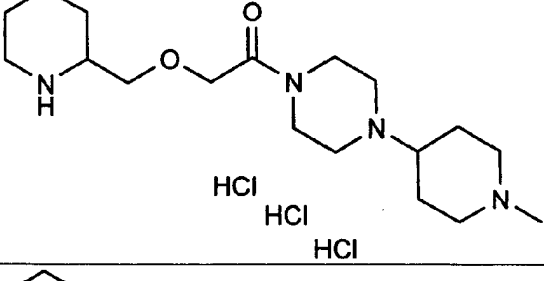
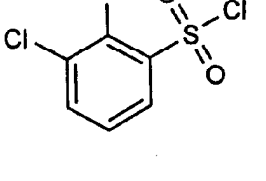
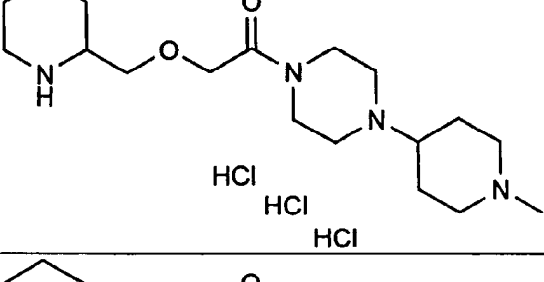
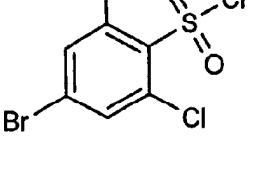
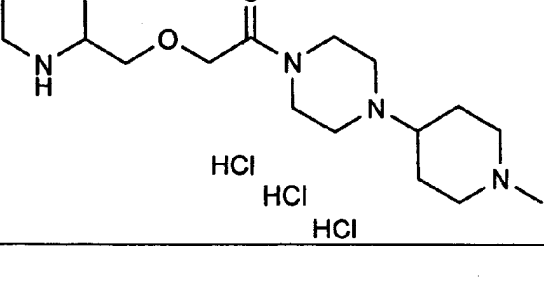
Шаг В:

Соединение, указанное в заголовке из **примера 107**, шаг 4 (1.0 г) помещали в ДХМ (19 мл), охлаждали до 0°C и добавляли Et_3N (1.8 мл). Затем при этой

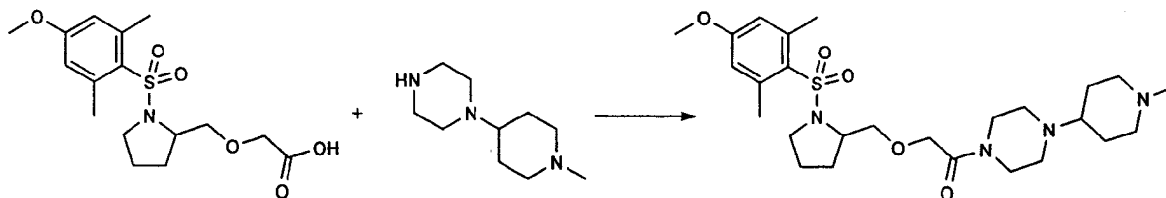
температуре быстро добавляли соединение, указанное в заголовке из шага А (0.5 г). Перемешивали при КТ, пока не было показано полное взаимодействие при помощи ТХ-контроля. Для переработки смешивали с раствором NH_4Cl (10 мл) и водой (10 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3x15 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (10 мл) и нас. раствором NaCl (10 мл). После высушивания над MgSO_4 полностью концентрировали, и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/ MeOH/NH_3). Получали 638 мг основания, которое осаждалось из ацетона (10 мл) / простой эфир (10 мл) путем добавления H_2O (21 μl) и TMSCl (302 μl). 598 мг, 46%, 533 (MH^+).

По точному образцу со способом, описанным для примера 179, за исключением того, что были применены указанные в нижеследующей таблице сульфонилхлориды и амины, были получены примеры 157, 160, 173 – 176 и 191. Получение сульфонилхлоридов, не имеющих в продаже, происходило как описано выше.

№	Сульфонилхлорид	Амин	Выход (%)	МС (MH^+)
157			8	543
191			27	563

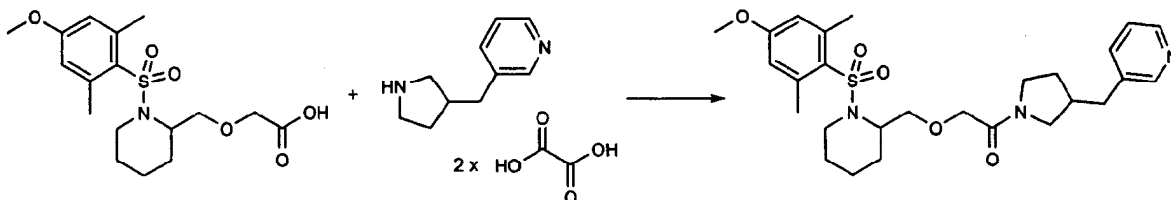
№	Сульфонилхлорид	Амин	Выход (%)	МС (МН+)
174		 HCl HCl HCl	30	559
176		 HCl HCl HCl	57	530
175		 HCl HCl HCl	3	530
173		 HCl HCl HCl	61	547
160		 HCl HCl HCl	69	627

**Пример 192: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-
диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-
метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанона**



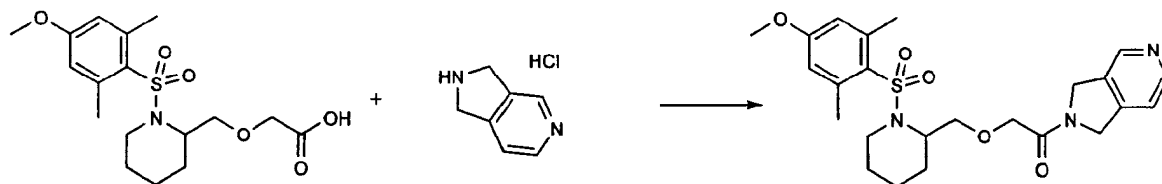
Суспензию кислоты (500 мг, 1.4 ммоль), амин (256 мг, 1.4 ммоль) и HOAt (19 мг, 0.14 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) охлаждали до 0°C . После добавления EDCI (296 мг, 1.54 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и в течение ночи при КТ под атмосферой азота. После добавления CH_2Cl_2 (20 мл) экстрагировали органическую фазу водным насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и затем отделенную водную фазу посредством CH_2Cl_2 (15 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 . После фильтрации и удаления растворителя под вакуумом продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 /(7 М NH_3 в метаноле) 4/6-93/7). Выход: 331 мг, 45%

Пример 208: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-3-илметил)пирролидин-1-ил)этанона



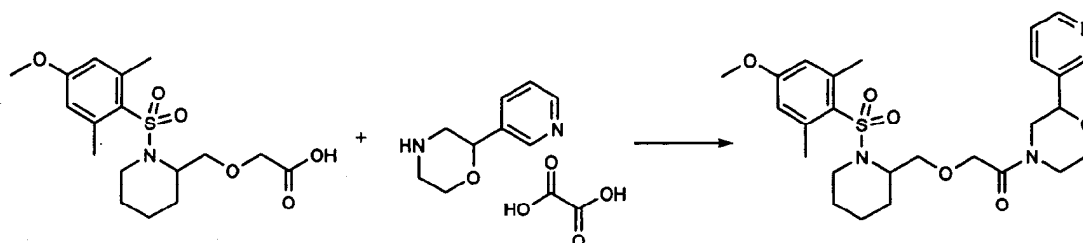
К раствору кислоты (520 мг, 1.4 ммоль), 3-(пирролидин-3-илметил)пиридин диоксалат (527 мг, 1.54 ммоль), HOAt (28.6 мг, 0.21 ммоль) и DIPEA (0.98 мл, 5.6 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли EDCI (402 мг, 2.1 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 /(7 М NH_3 в метаноле), 99/1 – 96/4). Выход: 378 мг, 52%

Пример 206: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-ил)этанона



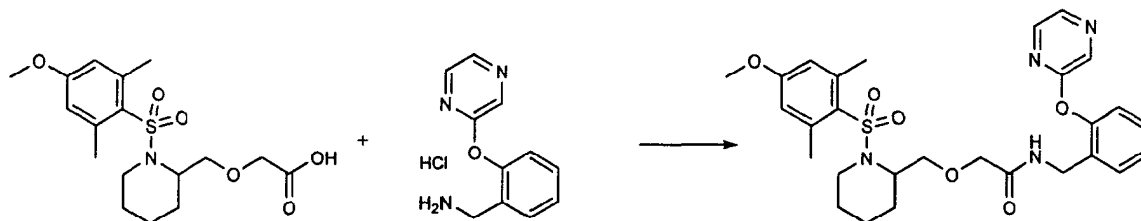
К раствору кислоты (627 мг, 1.69 ммоль), 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин гидрохлорида (291 мг, 1.86 ммоль), HOAt (34.5 мг, 0.25 ммоль) и DIPEA (0.89 мл, 5.07 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли EDCI (486 мг, 2.53 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 /(7 М NH_3 в метаноле), 99/1 – 97/3). Выход: 481 мг, 60%

Пример 207: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-3-ил)морфолино)этанона



К раствору кислоты (642 мг, 1.73 ммоль), 2-(пиридин-3-ил)морфолина оксалат (483 мг, 1.90 ммоль), HOAt (35.3 мг, 0.26 ммоль) и DIPEA (0.91 мл, 5.18 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли EDCI (497 мг, 2.59 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 /(7 М NH_3 в метаноле), 99/1 – 96/4). Выход: 453 мг, 51%

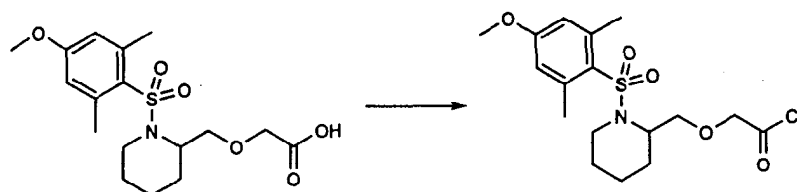
Пример 205: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиазин-2-илокси)бензил)ацетамида



К раствору кислоты (749 мг, 2.02 ммоль), 2-(пиразин-2-илокси)фенил)метанамина гидрохлорида (527 мг, 2.22 ммоль), HOAt (41.2 мг, 0.30 ммоль) и DIPEA (1.06 мл, 6.05 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли EDCI (580 мг, 3.02 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 /(7 М NH_3 в метаноле), 99/1 – 97/3). Выход: 977 мг, 87%

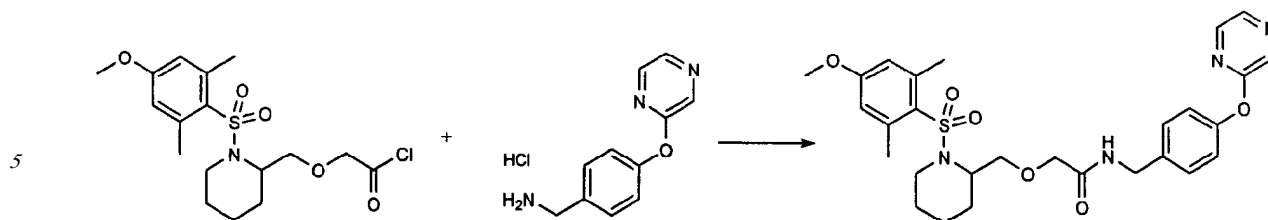
Пример 196: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамида

Получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетилхлорида



К раствору кислоты (5,3 г, 14.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли оксалилхлорид (3.68 мл, 42.8 ммоль) и каталитическое количество ДМФ и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом остаток совместно выпаривали с CH_2Cl_2 (3 x 50 мл). Выход: 5.38 г, 96%

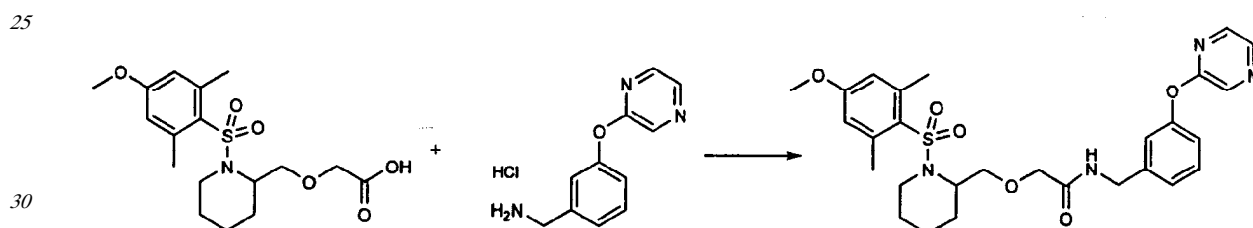
Получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамида



10 К раствору хлорангидрида кислоты (600 мг, 1.54 ммоль) и Et₃N (535 μ л, 3.85 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли 4-(пиразин-2-илокси)-бензиламина гидрохлорид (439 мг, 1.85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при КТ. Затем растворитель удаляли под вакуумом. Продукт

15 очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/(7 М NH₃ в метаноле), 95/5). Выход: 468 мг, 55%

20 **Пример 195: получение 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамида**

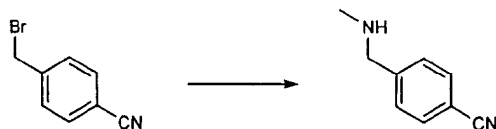


35 К раствору кислоты (500 мг, 1.35 ммоль), (3-(пиразин-2-илокси)фенил)метанамина гидрохлорид (320 мг, 1.35 ммоль), HOAt (27.5 мг, 0.20 ммоль) и DIPEA (705 μ л, 4.1 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли при 0°C EDCI (387 мг, 2.0 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и в течение ночи при КТ. После удаления растворителя под вакуумом продукт

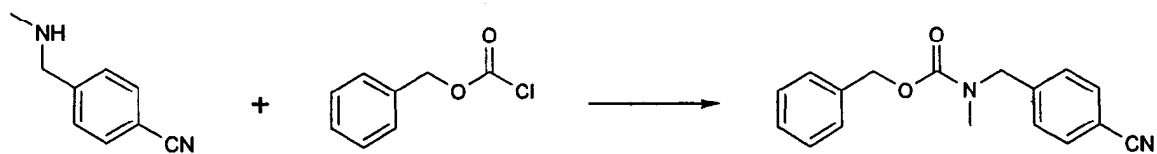
40 очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/(7 М NH₃ в метаноле), 99/1 – 95/5). Выход: 412 мг, 55%

45 **Пример 193: получение N-(4-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамида гидрохлорид**

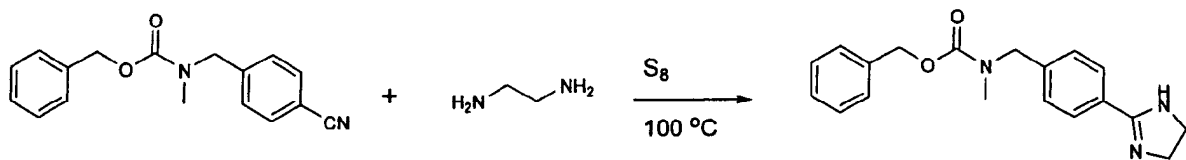
50



К раствору 4-(бромметил)бензонитрила (51.3 г, 262 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли метиламин (350 мл 40%-ого водного раствора, 4.06 моль). Через 2 ч. растворитель удаляли под вакуумом и CH₂Cl₂ (500 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃ (400 мл). Отделенную органическую фазу экстрагировали водным насыщенным раствором NaCl (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и после фильтрации растворитель удаляли под вакуумом. Остаток ресуспендировали в 1 М HCl в Et₂O (300 мл) и перемешивали в течение 30 мин., отфильтровывали и промывали посредством Et₂O. Остаток ресуспендировали в H₂O (500 мл), подщелачивали водным 6 М NaOH и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (500 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Выход: 31.17 г, 81%

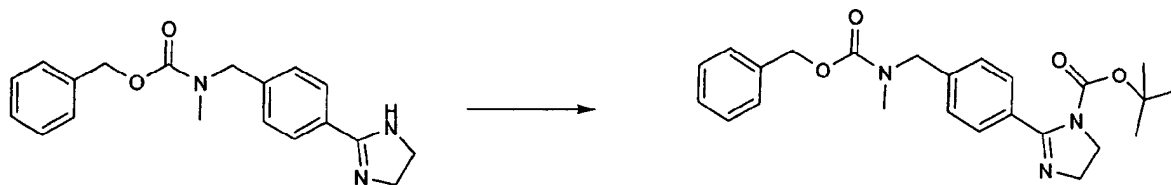


К раствору амина (31.17 г, 213 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) добавляли Et₃N (35.96 мл, 256 ммоль). При температуре 0°C затем по каплям добавляли бензилхлороформиат (36.37 мл, 256 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ и промывали водным 0.1 М HCl (150 мл) и H₂O (150 мл), высушивали над Na₂SO₄, отфильтровывали, и растворитель удаляли под вакуумом.



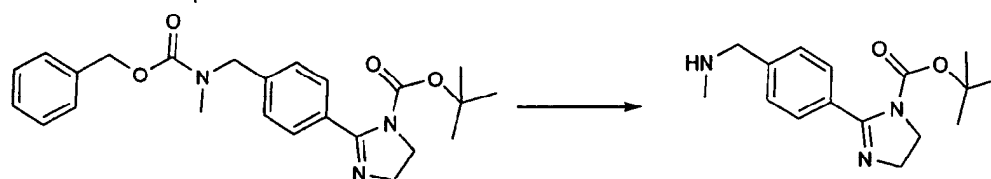
К реакционной смеси карбамата (62.1 г, макс. 213 ммоль) и этилендиамина (192 мл, 2.87 моль) добавляли серу (3.41 г, 107 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. После охлаждения до КТ добавляли H₂O (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл). Объединенные органические фазы

экстрагировали H₂O (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и после фильтрации растворитель удаляли под вакуумом. Выход 67.6 г, 98%



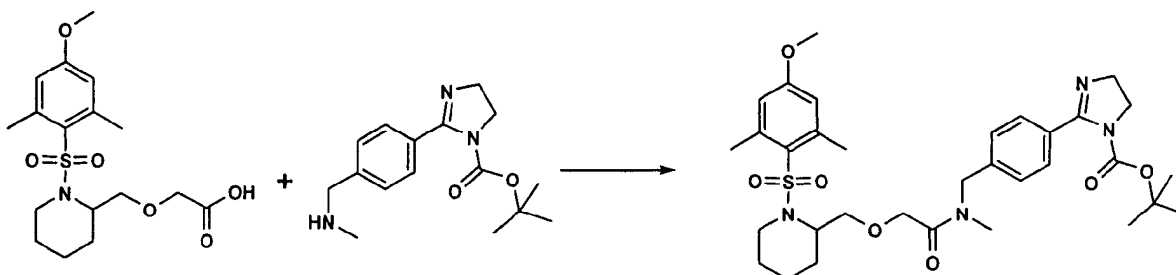
15 К раствору имидазолина (67.6 г, 209 ммоль) и DMAP (28.1 г, 230 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл), добавляли по каплям раствор (Boc)₂O (50.2 г, 230 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Затем добавляли 0.5 М HCl (300 мл) и H₂O (300 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄. После фильтрации растворитель удаляли под вакуумом, и продукт

20 очищали колоночной хроматогией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2). Выход: 50.7 г, 57%

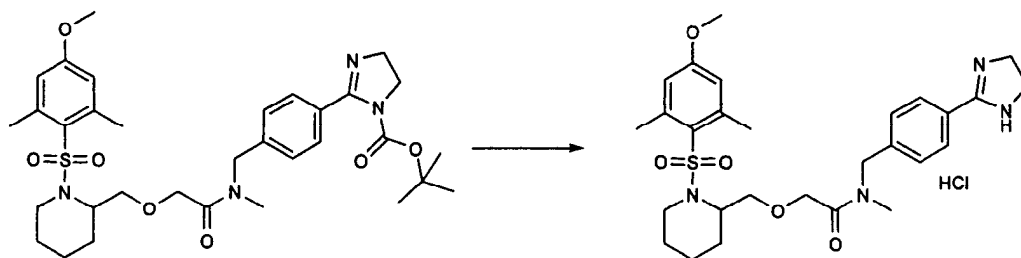


30 Вос-защищенный имидазолин (3.03 г, 7.15 ммоль) растворяли в абсолютном EtOH (60 мл) и под азотом в течение 10 мин. с Pd/C (10%, 381 мг, 0.36 ммоль) и гидрировали водородом. После перемешивания при КТ в течение 2 ч.

35 отфильтровывали через кизельгур и промывали посредством EtOH. После удаления растворителя под вакуумом продукт без дальнейшей переработки использовали в следующей стадии.



Реакционную смесь карбоновой кислоты (683 мг, 1.84 ммоль), амин (2.10 г, 1.93 ммоль), DIPEA (608 μ л, 3.68 ммоль) и HOAt (38 мг, 0.28 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) охлаждали до 0 °С. Затем добавляли EDCI (388 мг, 2.02 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. После добавления водного насыщенного раствора NaCl (25 мл) отделенную водную фазу экстрагировали посредством CH_2Cl_2 (25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и после фильтрации растворитель удаляли под вакуумом. Очистка происходила колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Выход: 750 мг, 63%



К раствору Вос-защищенного производного (750 мг, 1.16 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли TFA (4.3 мл, 58 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. при КТ. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл). Отделенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 95:5:2). Свободный амин перемешивали в течение 1 ч. в 1 М HCl в Et_2O (10 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. Получали продукт как гидрохлорид с выходом в 641 мг, 95%.

Фармакологические исследования

Функциональное исследование брадикининового рецептора 1 (B1R)

Агонистическое соответственно антагонистическое действие веществ на брадикининовый рецептор 1 (B1R) видов человек и крыса может быть определено с помощью следующего анализа. Согласно этому анализу выражали количественно Ca^{2+} -поступление через канал с помощью Ca^{2+} -чувствительного красителя (тип Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Лейден,

Нидерланды) в Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Метод:

Использовали клетки яичников китайского хомяка (CHO K1 клетки), которые стабильно переносятся с человеческим B1R-геном (hB1R-клетки, Euroscreen s.a., Gosselies, Бельгия) соответственно с B1R-геном крысы (rB1R-клетки, Аххат, Милан, Италия). Для функциональных исследований эти клетки осаждают на черные 96-луночные пластины с прозрачным дном (BD Biosciences, Хайдельберг, Германия) с плотностью 20.000 – 25.000 клеток/луночку. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °C и 5 % CO₂ в питательной среде (hB1R-клетки: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруе, Германия; rB1R-клетки: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруе, Германия) с 10 объемн-% FBS (Fetal bovine serum, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруе, Германия). На следующий день клетки насыщали с 2,13 μM Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, Лейден Нидерланды) в HBSS-буфер (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруе, Германия) с 2,5 М пробенецидом (Sigma-Aldrich, Тауфкирхен, Германия) и 10 mM HEPES (Sigma-Aldrich, Тауфкирхен, Германия) в течение 60 мин. при 37 °C. Затем пластины промывали 2 х посредством HBSS-буфера и смешивали с HBSS-буфером, который дополнительно содержит 0,1 % BSA (альбумин сыворотки крупного рогатого скота; Sigma-Aldrich, Тауфкирхен, Германия), 5,6 mM глюкозы и 0,05 % желатина (Merck KGaA, Дармштадт, Германия). После дальнейшей инкубации в 20 минут при комнатной температуре пластины использовали для измерения Ca²⁺ в FLIPR. Ca²⁺-зависимую флуоресценцию измеряли при этом перед и после добавления веществ (λ_{ex} = 488 нм, λ_{em} = 540 нм). Количественное измерение происходит путем измерения самой высокой интенсивности флуоресценции (FC, Fluorescence Counts) за период времени.

FLIPR-анализ:

FLIPR-протокол состоит из 2 добавок веществ. Сначала пипетировали тестируемые вещества (10 μM) на клетки и поступление Ca²⁺ сравнивали с контролем (hB1R: Lys-Des-Arg⁹-брадикинин 0,5 nM; rB1R: Des-Arg⁹-брадикинин

100 nM). Из этого следовало показание в % активирования в пересчете на Ca^{2+} -сигнал после добавления Lys-Des-Arg⁹-брадикинина (0,5 nM), соответственно Des-Arg⁹-брадикинина (100 nM).

После 10 минут инкубации наносили 0,5 nM Lys-Des-Arg⁹-брадикинин (hB1R) соответственно 100 nM Des-Arg⁹-брадикинин (rB1R) и равным образом определяли поступление Ca^{2+} .

Антагонисты приводят к подавлению поступления Ca^{2+} . Подсчитывали % ингибирования по сравнению с максимально достижимым ингибированием.

Соединения показывают хорошее действие на человеческий и крысиный рецептор.

Пример	B1R антагонизм, человек [10 μM] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μM] % ингибирования	Пример	B1R антагонизм, человек [10 μM] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μM] % ингибирования
1	104,68	106,8	35	79,7	99
2	104,12	87,41	36	79,43	45,71
3	103,84	108,97	37	78,23	102,66
4	103,63	106,31	38	74,95	65,36
5	102,96	102,66	39	73,21	0
6	102,21	94,88	40	72,7	88,65
7	101,85	99,28	41	72,61	16,38
8	101,66	106,6	42	70,57	57,85
9	101,53	85,33	43	69,88	24,16
10	100	91,84	44	69,62	0
11	99,62	105,97	45	69,07	92,41
12	99,1	74,91	46	68,25	0
13	97,67	112,52	47	68,07	48,84
14	96,97	104,22	48	66,59	30,49
15	96	92,47	49	65,88	92,34
16	95,89	25,53	50	65,71	50,31
17	95,53	96,94	51	65,06	87,91
18	95,33	109,83	52	65,01	92,83
19	95,03	98,89	53	64,83	0
20	94,86	86,42	54	63,8	0
21	93,47	107,92	55	63,23	88,78
22	92,64	21,4	56	62,66	0
23	92,35	85,35	57	62,39	0
24	92,25	106,89	58	62,23	10,18
25	91,03	80,59	59	61,48	0
26	86,78	4,56	60	59,89	108,64
27	85,41	97,69	61	59,7	30,54
28	84,73	0	62	59,58	33,97
29	84,37	109,8	63	58,57	26,41
30	83,97	108,46	64	57,92	25,48
31	83,75	94,69	65	55,41	93,17
32	83,26	63,28	66	55,38	38,64
33	82,71	47,69	67	55,03	80,49
34	79,9	39,48	68	54,11	0

Пример	B1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования	Пример	B1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования
69	53,64	82,89	119	95,94	61,85
70	53,27	42,16	120	103,28	102,56
71	53,19	95,22	121	70,47	52,72
72	52,58	13,25	122	12,11	13,04
73	51,02	105,54	123	43,88	79,94
74	50,42	102,6	124	76,28	63,16
75	50,14	9,11	125	50,56	95,36
76	48,94	40,3	126	46,36	81,06
77	47,95	104,71	127	102,31	93,69
78	45,73	35,22	128	90,8	94,47
79	45,47	54,49	129	0,03	31,23
80	45,26	22,47	130	103,2	96,3
81	44,9	34,14	131	82,09	95,37
82	44,86	4,42	133	103,01	98,08
83	43,94	30,77	134	102,44	98,25
84	43,73	0	135	102,68	98,31
85	43,69	40,84	136	103,97	98,94
86	43,22	0	137	102,25	98,75
87	42,69	44,38	138	103,55	98,45
88	42,06	7,33	139	99,91	98,83
89	41,34	0	140	100,08	80,7
90	49,96	99,55	141	100,51	100,7
91	48,78		142	89,91	62,99
92	103,49	101,34	143	99,91	99,3
93	105,57	99,12	144	100,57	98,16
94	105,3	103,1	145	99,4	98,64
95	106,86	100,63	146	97,26	99,64
96	104,91	91,35	147	99,95	99,96
97	98,05	98,2	148	100,09	99,97
98	104,09	101,37	149	99,41	100,05
99	103,76	100,08	150	98,31	99,06
100	103,71	101,69	151	106,94	103,01
101	100,27	100,47	152	100,06	90,83
102	103,94	99,95	153	81,64	40,58
103	105,15	100,39	154	83,21	84,36
104	105,3	100,57	155	107,43	89,64
105	105,66	100,37	156	108,3	102,71
106	102,6	102,64	157	98,2	99,97
107	102,05	102,39	158	98,49	99,3
108	102,41	102,31	159	99,17	100,6
109	102,82	101,69	160	98,97	99,04
110	102,5	101,77	161	98,53	99,25
111	91,86	101,4	162	99,53	99,51
112	102,43	101,88	163	95,05	100,8
113	99,23	97,07	164	99,63	100,63
114	102,24	102,56	165	97,13	96,78
115	102,47	58,09	166	99,44	99,28
116	74,25	100,94	167	101,53	100,86
117	100,65	100,53	168	93,83	98,38
118	103,54	102,07	169	100,44	101,1

	Пример	В1R антагонизм, человек [10 µM] % ингибирования	В1R антагонизм, крыса [10 µM] % ингибирования	Пример	В1R антагонизм, человек [10 µM] % ингибирования	В1R антагонизм, крыса [10 µM] % ингибирования
5	170	101,02	97,85	220	15,27	86,34
	171	101,89	82,78	221	38,04	89,58
	172	101,45	85,19	222	7,55	113,93
	173	100,61	100,68	223	26,23	86,37
	174	101,35	97,95	224	72,06	52,77
	175	103,24	86,31	225	104,47	84,08
10	176	-24,81	36,52	226	76,38	96,87
	177	103,86	100,43	227	26,87	94,52
	178	101,6	99,82	228	88,56	99,82
	179	104,26	100,13	229	101,09	100,53
	180	104	98,6	230	95,42	62,33
	181	105,03	98,54	231	102,03	83,34
15	182	91,1	99,72	232	102,37	90,03
	183	100,16	96,92	233	101,96	86,74
	184	104,83	99	234	51,96	103,02
	185	105,43	97,93	235	102,3	83,46
	186	105,87	97,13	236	95,86	99,58
20	187	100,41	101,8	237	99,72	99,45
	188	101,92	102,25	238	99,93	99,35
	189	70,72	86,37	239	94,7	99,7
	190	101,56	101,94	240	78,48	97,3
	191	-	-	241	103,76	99,26
	192	105,69	100,29	242	102,04	87,99
25	193	103,95	98,28	243	24,76	80,63
	194	103,08	100,27	244	70,16	97,28
	195	85,11	98,81	245	69,86	80,5
	196	100,47	98,8	246	56,38	72,1
	197	103,6	100	247	70,78	96,75
	198	105,4	99,75	248	95,6	89,86
30	199	104,01	100,83	249	59,22	92,36
	200	102,44	98,73	250	96,85	90,55
	201	103,19	98,19	251	45,81	98,51
	202	103,84	99,79	252	101,72	97,94
	203	103,19	98,78	253	59,31	101,11
35	204	104,58	98,98	254	105,08	97,8
	205	49,98	99,71	255	104,91	100,81
	206	53,94	99,49	256	50,23	91,02
	207	101,93	100,16	257	34,31	99,94
	208	104,84	100,76	258	75,25	99,75
	209	103,97	99,93	259	66,06	99,3
40	210	106,17	96,03	260	101,6	60,62
	211	106,08	100,06	261	78,92	98,87
	212	106,74	100,18	262	81,81	99,65
	213	59,72	94,53	263	100,01	97,85
	214	101,16	101,91	264	103,07	31,71
45	215	99,94	100,96	265	99,95	51,3
	216	-10,12	4,48	266	102,46	2,12
	217	-	-	267	103,79	95,16
	218	100,43	.	268	103,88	101,64
	219	5,04	96,23	269	103,6	99

50

Пример	B1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования	Пример	B1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования
270	103,77	93,42	320	105,66	101,93
271	59,08	85,9	321	41,19	100,13
272	97,14	84,61	322	101,81	98,72
273	96,05	84,87	323	104,72	88,06
274	103,75	98,08	324	83,97	98,44
275	101,73	93,06	325	101,91	100,88
276	98,92	94,16	326	103,59	101,04
277	85,55	81,59	327	104,27	100,52
278	103,71	96,94	328	103,86	101,85
279	103,74	95,39	329	104,89	98,16
280	103,9	92,04	330	104,39	100,44
281	103,69	92,37	331	105,94	100,52
282	102,79	85,95	332	105,29	100,79
283	103,46	92,9	333	107,07	100,76
284	102,93	93,55	334	106,56	100,58
285	103,77	90,97	335	106,11	99,82
286	103,72	97,93	336	103,22	104,8
287	101,02	89,25	337	103,65	104,4
288	101,83	93,34	338	92,57	92,22
289	102,52	95,5	339	77,54	41,63
290	104,09	92,91	340	104,92	100,73
291	104,28	92,99	341	104,72	102,33
292	105,83	99,22	342	104,5	100,29
293	90,51	-6,96	343	79,97	100,23
294	105,91	100	344	48,77	88,4
295	96,67	103,18	345	22,26	95,94
296	105,85	99,28	346	95,54	100,91
297	105,76	102,53	347	56,56	102,91
298	105,09	103,58	348	87,09	102,94
299	106,32	102,79	349	100,78	102,8
300	105,73	103,1	350	103,91	103,72
301	106,36	100,99	351	44,01	103,99
302	100,69	102,41	352	103,57	103,63
303	106,27	100,4	353	102,72	102,17
304	71,12	101,52	354	62,46	102,22
305	76,41	95,47	355	83,39	101,52
306	103,75	99,16	356	43,04	103,33
307	105,47	98,38	357	79,38	104,35
308	104,85	100,95	358	101,48	102,53
309	52,02	101,11	359	98,56	102,84
310	106,11	102,07	360	96,66	103,03
311	94,88	103,15	361	93,42	100,74
312	98,52	98,68	362	103,34	101,91
313	103,46	102,58	363	90,7	101,09
314	105,18	103,91	364	104,69	101,44
315	105,13	100,59	365	55,61	99,85
316	82,66	98,17	366	14,76	99,03
317	92,19	100,22	367	20,1	102,67
318	101,58	101,55	368	62,06	100,94
319	104,47	100,08	369	82,34	100,93

Пример	В1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	В1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования	Пример	В1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	В1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования
370	18,72	98,83	420	100,33	92,05
371	0,38	100,72	421	97,3	93,36
372	-2,76	83,81	422	48,04	98,61
373	104,41	98,85	423	58,71	80,13
374	80,78	101,66	424	35,11	97,61
375	98,74	99,85	425	-0,97	98,84
376	67,07	99,02	426	-4,95	94,38
377	87,21	99,56	427	101,54	98,83
378	63,42	98,75	428	23,84	101,75
379	67,92	101,75	429	14,33	99,48
380	91,51	100,9	430	38,56	100,57
381	77,88	100,15	431	28,42	96,18
382	103,44	101,03	432	94,03	100,3
383	40,17	101,54	433	103,47	99,97
384	104,56	98,56	434	103,69	101,47
385	101,05	99,45	435	6,23	99,56
386	100,74	97,86	436	39,2	101,6
387	90,98	100,56	437	36,08	101,67
388	22,88	100,66	438	22,12	99,98
389	100,51	100,49	439	48,25	100,94
390	102,87	99,78	440	98,07	95,62
391	97,78	101,54	441	103,96	98,36
392	100,93	99,09	442	101,8	98,56
393	103,77	101,49	443	103,85	99,33
394	31,48	99,08	444	92,79	98,58
395	12,63	100,41	445	102,23	98,61
396	24,69	80,61	446	95,03	99,75
397	97,25	101,46	447	66,5	94,21
398	59,84	98	448	85,75	99,78
399	93,05	102,16	449	90,75	99,72
400	62,01	102,17	450	87,36	99,66
401	90,84	95,62	451	80,68	99,23
402	47,09	101,25	452	104,82	95,19
403	100,68	100,41	453	40,51	74,44
404	55,06	98,55	454	101,91	100,32
405	98,59	100,41	455	102,81	99,34
406	102,96	100,21	456	100,44	100,76
407	102,44	99,02	457	102	99,65
408	102,22	99,79	458	102,65	100,43
409	28,09	81,39	459	57,14	102,04
410	102,43	102,85	460	96,59	100,78
411	101,07	100,19	461	100,64	99,1
412	101,44	102,89	462	101,3	98,25
413	99,93	102,79	463	97,39	100,72
414	100,97	100,12	464	56,56	101,94
415	99,23	97,52	465	101,95	98,82
416	50,22	100,96	466	92,52	99,72
417	96,16	103,38	467	101,34	100,88
418	101,28	103,53	468	84,49	101,4
419	99,98	101,17	469	92,34	101,61

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Пример	В1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	В1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования	Пример	В1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	В1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования
470	92,67	98,07	520	102,91	102,07
471	102,93	98,79	521	85,17	99,34
472	92,06	101,17	522	54,17	98,7
473	94,59	99,49	523	66,38	101,41
474	96,7	96,3	524	101,62	100,66
475	90,42	101,75	525	15,41	102,31
476	90,06	100,14	526	73,35	101,65
477	94,46	98,77	527	97,16	97,33
478	36,16	90,24	528	88,22	101,57
479	32,3	99,07	529	105,85	101,47
480	100,76	102,62	530	93,08	101,41
481	72,64	103,71	531	92,59	96,17
482	97,92	102,46	532	96,4	107,74
483	102,72	104,43	533	105,76	107,71
484	75,57	100,57	534	104,14	107,17
485	65,25	103,41	535	48,36	107,33
486	70,44	101,22	536	63,12	107,33
487	100,93	99,13	537	12,53	98,72
488	100,99	101,64	538	-11,76	105,77
489	99,28	99,96	539	38,81	107,39
490	93,52	103,22	540	7,17	100,18
491	96,35	97,94	541	103,13	107,61
492	102,54	103,95	542	49,24	107,2
493	40,64	99,47	543	21,14	104,54
494	26,16	73,41	544	11,72	106,99
495	30,7	95,72	545	39,81	106,41
496	68,19	103,02	546	7,44	104,05
497	66,04	101,25	547	77,44	99,97
498	94,25	96,7	548	24,68	95,44
499	103,35	100,58	549	75,84	99,05
500	41,81	93,22	550	57,78	101,12
501	65,06	89,7	551	52,7	101,87
502	96,74	103,44	552	46,78	101,41
503	103,07	97,92	553	54,09	100,52
504	24,18	90,61	554	25,2	101,97
505	74,02	100,82	555	62,48	102,09
506	98,27	98,91	556	12,13	85,58
507	-10,08	102,4	557	29,73	87,56
508	31,93	102,55	558	-3,53	102,69
509	92,72	102,13	559	99,91	100,17
510	51,42	101,9	560	101,72	99,35
511	86,96	102,91	561	102,13	101,17
512	93,03	102,26	562	102,46	100,03
513	73,53	101,16	563	101,86	100,42
514	85,25	99,02	564	104,58	102,33
515	30,9	100,15	565	104,82	102,52
516	101,34	99,39	566	103,44	102,51
517	98,85	101,92	567	104,25	102,19
518	102,58	99,69	568	38,49	81,34
519	81,88	102,71	569	90,04	92,89

Пример	B1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования	Пример	B1R антагонизм, человек [10 μ M] % ингибирования	B1R антагонизм, крыса [10 μ M] % ингибирования
570	97,65	98,06	578	8,96	87,13
571	103,97	100,34	579	39,4	107,07
572	-	98,98	580	39,09	88,5
573	-	101,21	581	27,54	76,31
574	89,99	-			
575	23,44	96,83			
576	1,85	107,17			
577	17,34	107,05			

Ингибирование брадикининовый рецептор 1 (B1R)-содействующего образования IL-6 в фибробластах посредством веществ согласно изобретению как антагонистов B1R

Провоспалительные цитокины TNF α (или IL-1) в различных типах клеток, таких как, например, фибробласты, приводят к активированию, которое в частности вызывает усиленную экспрессию B1R. Последующая стимуляция этих клеток посредством агониста B1R получается при образовании дальнейших провоспалительных цитокинов, таких как, например, IL-6. Таким образом, стимулируется хронифицирование воспалений. Лечение антагонистом B1R должно привести к ингибированию индуцированного B1R агонистом IL-6 образования. Например, на основании этого был исследован один из идентифицированных в FLIPR-анализе антагонистов B1R.

Методы:

Человеческие фибробласты клеточной линии IMR-90 (ATCC, CCL-186) помещали в питательную среду (Nutrient mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруе Германия, с 10% FBS, Fetal bovine serum, Gibco, Invitrogen GmbH, Карлсруе Германия; 0,1 mM Non-Essential Amino Acids, Gibco, 11140-035, 1mM Sodium Pyruvate, Euro Clone, ECM0542D; 1,5 г/л Sodium bicarbonate, Euro Clone, ECM0980D) в 80 см² флаконы (Nunc;178905) (соотношение: от 1:2 до 1:6; обновление среды каждые 3-4 дня) и для экспериментов высевали с 1x10⁵ клетками на отверстие в 96 луночные пластины (Greiner bio-one; № 655180). В течение ночи клетки инкубировали при 37°C и 5 % CO₂. Для активирования посредством TNF α (человеческий, рекомбинантный, выраженный в E.coli, SIGMA-ALDRICH T6674, 10 нг/мл) одних или TNF α

совместно с человеческим агонистом B1R Lys-Des-Arg⁹-брадикинин (Lys-Des-Arg⁹-BK) инкубировали IMR-90 фибробласты в течение ночи при 37°C и 5% CO₂ в питательной среде. Lys-Des-Arg⁹-BK конечные концентрации составляли 1000 нМ соответственно 10 нМ. Некоторые IMR-90 стимулирующие составы содержали дополнительно антагонисты B1R пример 8 в конечной концентрации в 10 μM. Через 24 часа после активирования от всех различных стимулирующих составов каждый раз отбирали 150 μл питательной среды и наносили на новые пластины и замораживали. После оттаивания выдержавших происходило определение содержания IL-6 с помощью коммерчески доступного IL-6 Elisa.

Elisa-анализ (проведение, модифицированное согласно данным производителя):

Набор Elisa: фирмы: BIOSOURCE; CytoSetsTM, арт.-№: CHC 1264

Материал: 96-луночный микропланшет: NUNC Brand Systems, арт.-№: 442404A

Проведение:

Покрытие: нанесение первичного раствора антител: 50 μL / лунку

Инкубация: закрытая пластина в течение ночи при КТ, затем пластину выколачивают

Блокирование: нанесение блокирующего буфера: 300 μL/лунку; пластину 2 часа инкубировали при КТ

Промывка: 3 x с 300 μл раствора для промывки / лунку

Стандарт; образцы; вторичное антитело: нанесение стандарт, образец по 50 μл / лунку

Немедленное добавление вторичного раствора антител: нанесение: 25 μл / лунку

Инкубация: покрытая пластина 2 часа при КТ при встряхивании

Промывка: 3 x с 300 μл раствора для промывки / лунку

Стрептавидин: нанесение раствора стрептавида: 100 μл / лунку

Инкубация: покрытая пластина 30 мин. при КТ

Промывка: 3 x с 300 μл раствора для промывки / лунку

Субстрат: нанесение субстратного раствора: 100 μл / лунку

Инкубация: пластина прикл. 20 мин. при КТ в темноте при встряхивании (в зависимости от окрашиваемой реакции)

Стоппер: добавление 1,8 N H₂SO₄: 50 μ л / лунку

Измерение (в течение 30 мин.):

ELISA-считыватель: фирма Mikrotek; MPP 4008

Программное обеспечение обработки данных: фирма Mikrotek; MikroWin 3.0

Измерительный фильтр: 450 нм

Фильтр сравнения: 620 нм

Описанные выше способы были проведены с примерным соединением 8.

Результаты представлены в нижеследующей таблице:

	Выработка IL-6 (пг/мл) посредством IMR-90 фибробласт		
	только TNF α	TNF α + Lys-Des-Arg ⁹ -BK (1000 нМ)	TNF α + Lys-Des-Arg ⁹ -BK (10 нМ)
Без антагониста	149 пг/мл	2155 пг/мл	2462 пг/мл
Пример 8	136 пг/мл	483 пг/мл	119 пг/мл

IMR-90 фибробласты, стимулированные посредством TNF α или Lys-Des-Arg⁹-BK только, вырабатывают всего незначительные количества IL-6 (149 пг/мл соответственно 34 пг/мл). Стимуляция посредством TNF α в комбинации с Lys-Des-Arg⁹-BK дает приблизительно в от 10- до 20-кратно повышенный IL-6 синтез. Это активирование IL-6 образования ингибируется посредством B1R-антагонистов пример 8 в зависимости от дозы. Действие относительно низкой дозы агониста Lys-Des-Arg⁹-BK (10 нМ) почти полностью прекращается в то время как относительно высокая доза Lys-Des-Arg⁹-BK (1000 нМ) все еще частично поддается ингибированию. Ингибиторное действие примера 8 является B1R-специфическим, так как активирующий эффект только TNF α не является снижающим.

Формоловая проба мыши:

Формоловая проба (Dubuisson, D. and Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 – 174) представляет собой модель для острой, а также хронической боли.

Посредством однократной инъекции формалина в тыльную часть задней лапы

индуцируют у свободно двигающихся подопытных животных двухфазную ноцицептивную реакцию, которую регистрировали путем наблюдения за тремя явно друг от друга отличающимися образцами поведения. Реакция является двухфазной: фаза 1 = немедленная реакция (длительность до 10 мин.; отряхивание лап, зализывание), фаза 2 = поздняя реакция (после фазы покоя; равным образом отряхивание лап, зализывание; длительность до 60 мин.). 1. фаза отражает прямую стимуляцию периферийных ноцисенсоров с высоким спинальным ноцицептивным входом (острая болевая фаза); 2. фаза отражает спинальную и периферийную гиперсенсibilизацию (хроническая болевая фаза). В представленных здесь исследованиях оценивали хронические болевые компоненты (фаза 2).

Формоловая проба мыши:

Формалин вводили объемом 20 μ л и в концентрации 1 % подкожно в тыльную часть правой задней лапы каждого животного. Специфические изменения поведения, такие как поднятие, отряхивание или зализывание лап (score 3, Dubuisson & Dennis, 1977), наблюдались и регистрировались в промежутке времени от 21 до 24 мин. после инъекции формалина. Поведение животных после дозы веществ ($n = 10$ на дозировку вещества) сравнивали с контрольной группой, которой был введен наполнитель ($n=10$).

Основываясь на количественном выражении характера боли, определяли действие вещества в формоловой пробе как изменение относительно контроля в процентах. Подсчеты ED_{50} (ED_{50} = средняя эффективная доза) осуществляли с помощью регрессионный анализа по методу Литчфилда и Вилкоксона (Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 - 113). В зависимости от вида применения соединений согласно изобретению был выбран момент нанесения перед инъекцией формалина (внутривенно: 5 мин.).

ED_{50} -значения некоторых примеров продемонстрированы в следующей таблице:

Пример	Вид применения	ED_{50} -значение [мг/кг]
8	i.v.	12,8

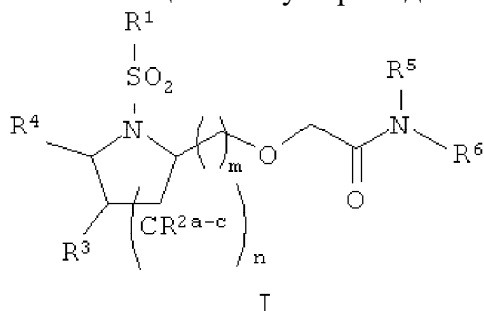
Пример	Вид применения	ED ₅₀ -значение [мг/кг]
97	i.v.	13,3
98	i.v.	13,6
193	i.v.	2,59

Парентеральный раствор замещенного сульфамидного производного согласно изобретению

38 г одного из замещенных сульфамидных производных согласно изобретению, здесь пример 1, растворяли в 1 л воды для инъекционных целей при комнатной температуре и затем путем добавления безводной глюкозы для инъекционных целей устанавливали до изотонных условий.

Формула изобретения

1. Замещенные сульфамидные производные общей формулы I



в которых

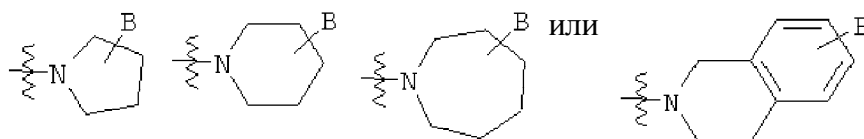
n означает 0, 1 или 2;

m означает 1 или 2;

R¹ означает арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фенила, нафтила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензооксазолила, бензооксадиазолила, пирролила, фуранила, тиюфенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила, имидазотиазолила, карбазолила, дибензофуранила и дибензотиофенила;

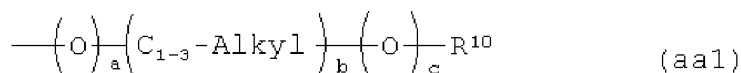
R^{2a-c}, R³ и R⁴ означают H или со смежным остатком R^{2a-c}, R³ или R⁴ образуют бензеновую группу, которая при необходимости однократно или многократно замещена метилом, метокси, CF₃-, Cl, Br и/или F,

а) R⁵ и R⁶ вместе образуют циклическую группу выбранную из группы, состоящей из



и основной остаток выбран из группы, включающей

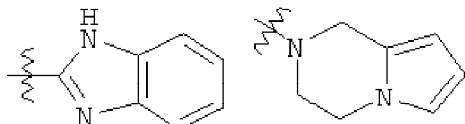
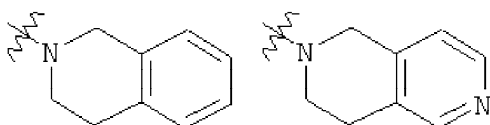
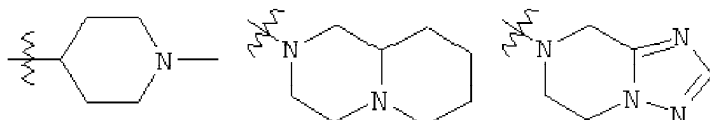
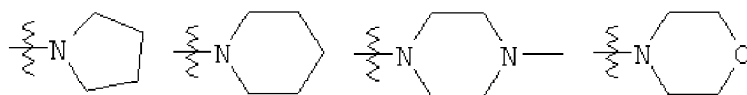
- (i) -N(C₁₋₆-алкил),
(ii) остаток общей формулы (aa1)



причем a, b и c независимо друг от друга могут быть 0 или 1, при условии, что, если b является равным 0, a и c не одновременно являются 1;

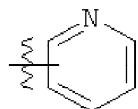
мостиковый C₁₋₃-алкил однократно может быть замещен посредством =O;

причем R¹⁰ выбран из группы, включающей



причем эти остатки могут быть незамещенными или однократно замещенными в одном или нескольких кольцевых членах посредством C₁₋₆-алкила, F, Cl, или Br;

или R¹⁰ представляет



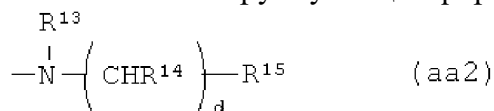
который незамещен, может быть замещен однократно или многократно преимущественно C₁₋₆-алкилом, особенно метилом или этилом, F, Cl, Br, C₁₋₆-алкокси, особенно метокси, или фенил; или

R¹⁰ означает фенил, который замещен посредством -N(C₁₋₃-алкил)₂, или означает фенил, который замещен пирролидинином, имидазолидинином,

дигидроимидазолином, причем связывание происходит может в каждом из кольцевых членов фенила и заместителя,

или

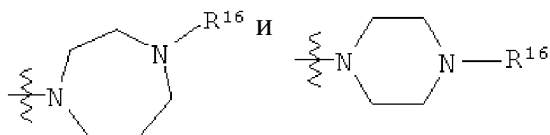
R¹⁰ означает группу общей формулы (aa2)



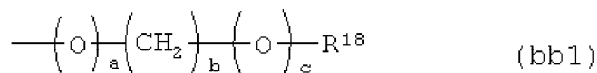
d является 1 или 2, R¹³ означает H или метил, R¹⁴ означает фенил или пиридинил и R¹⁵ означает морфолинил или 4-метилпиперазинил;

или

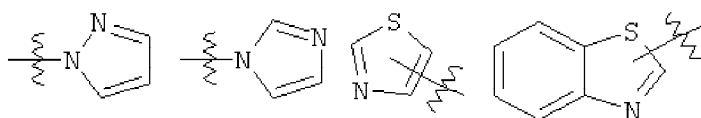
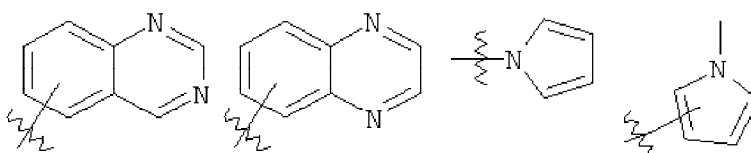
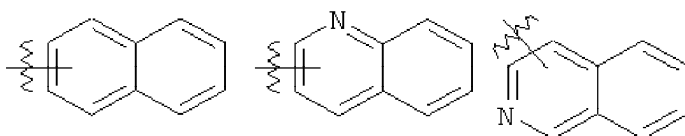
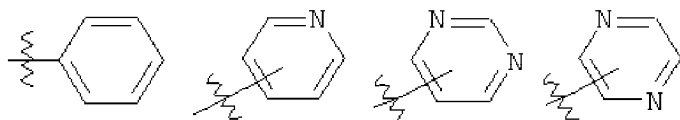
b) R⁵ и R⁶ вместе образуют циклическую группу выбранную из группы, состоящей из



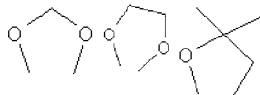
и причем R^{16} представляет группу общей формулы bb1



и в формуле bb1 (i) $a=0$, $b=1, 2$ или 3 и $c=0$ или (ii) $a=0$, $b=1, 2$, или 3 и $c=0$; и R^{18} выбран из группы, состоящей из

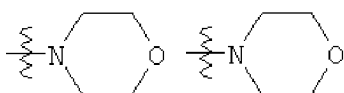
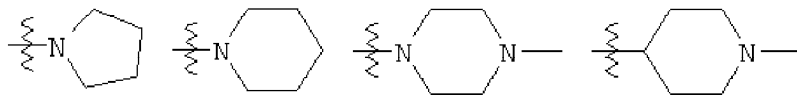


причем эти группы могут быть незамещенными, однократно или многократно замещенными посредством C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, F, Cl, Br, I, -CN, CF_3 , $N(C_{1-3}\text{-алкил})_2$, $NH(C_{1-3}\text{-алкил})$, $N(C_{1-3}\text{-алкил})(\text{фенил или фенэтил})$, бензила или



причем все эти заместители равным образом однократно или многократно могут быть замещены посредством F, Cl, Br, -CN, - CF_3 , C_{1-3} -алкила; пирролидинила, пиперидинила, 4-метилпиперидинила или морфолина;

или R^{18} представляет гетероцикл, который выбран из группы, состоящей из



или

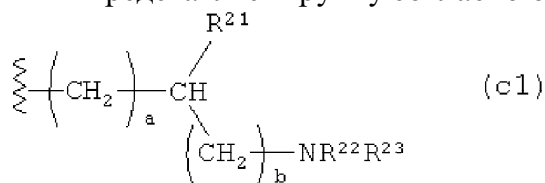
R^{18} представляет цикlopентил, циклогексил, при необходимости в одном или нескольких кольцевых членах однократно замещенный, или C_{1-3} -алкил, при необходимости однократно или многократно замещенный;

или

с) в группе NR^5R^6 из общей формулы I

R^5 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} -алкила, выбран из метила, этила, пропила и изопропила, при необходимости однократно или многократно замещенного, и

5 R^6 представляет группу согласно общей формуле c1



причем

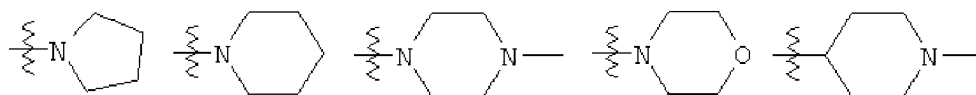
$a=0, 1$, или 2 ;

$b=0, 1, 2$, или 3 ; в которой

15 R^{21} является фенилом или нафтильной группой, которая может быть однократно или многократно замещена посредством F, Cl, Br, I, CN, C_{1-3} -алкила,

R^{22} и R^{23} независимо друг от друга означают метил, этил или пропил или изопропил или $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ -группа вместе представляет N-гетероцикл, который выбран

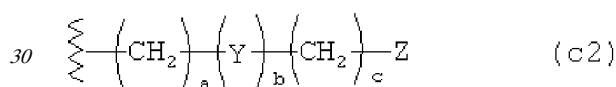
20 из группы, состоящей из



25 причем эти N-гетероциклы незамещены или могут быть однократно замещены в одном или нескольких кольцевых членах,

или

R^6 представляет группу общей формулы c2



причем

$a=0, 1, 2$ или 3 ;

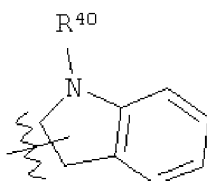
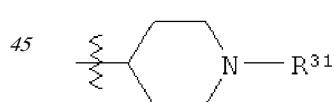
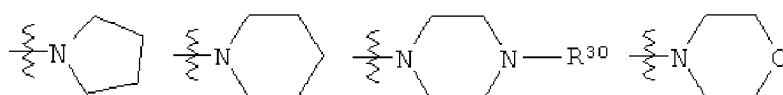
35 $b=0$ или 1 с указанием, что если $b=0$, также $c=0$;

$c=0, 1, 2$, или 3 , в которой

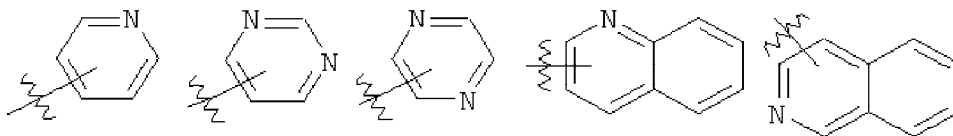
Y представляет фенил, нафтил, бензооксадиазол, циклопентил, циклогексил или циклогептил, и

Z выбран из группы, состоящей из

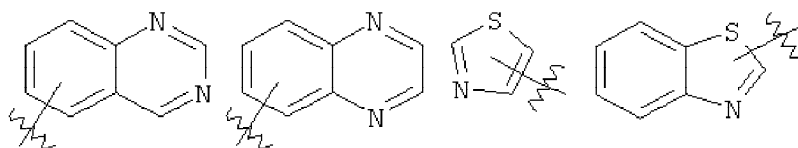
40 $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$;



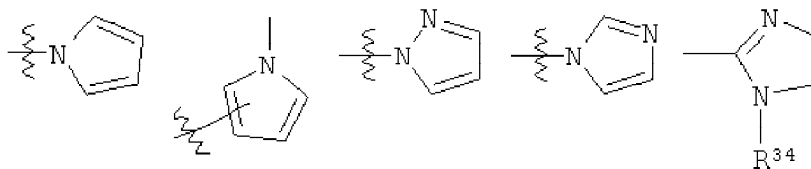
50 и R^{30} , R^{31} и R^{40} могут представлять собой H, метил, этил, пропил или изопропил, или Z выбран из группы, состоящей из



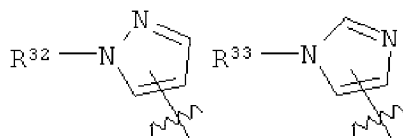
5



10



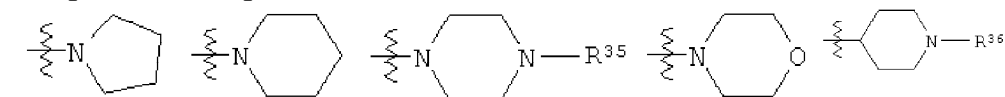
15



20

причем R^{32} , R^{33} и R^{34} выбраны из H, метила, этила, пропила и изопропила, или Z является $NR^{24}R^{25}$ -группой, в которой R^{24} и R^{25} независимо друг от друга представляют собой метил, этил, пропил или изопропил, или Z представляет $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{26}R^{27}$ -группу, причем d является 1 или 2 и $NR^{26}R^{27}$ вместе образуют

25



30

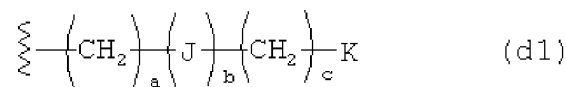
и R^{35} и R^{36} могут представлять собой метил, этил, пропил, или изопропил, или

d) в группе NR^5R^6 из общей формулы I

R^5 представляет C_{1-6} -алкил, выбранный из группы, состоящей из H и метила, этила, пропила и изопропила, при необходимости однократно или многократно замещенный, и

35

R^6 представляет группу согласно общей формуле d1



40

причем

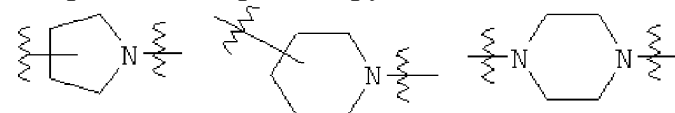
a=0, 1, 2, 3 или 4;

b=0 или 1, с указанием, что если b=0, также c=0;

c=0, 1, 2 или 3; и

45

причем J выбран из группы



50

и K выбран из группы, состоящей из H, фенила, нафтила, пиридинила, или

e) в группе NR^5R^6 из общей формулы I:

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} -алкила, $-(CH_2)_r-NR^{28}R^{29}$ с r=1-3 и

причем R²⁸ и R²⁹ означают C₁₋₃-алкил, и

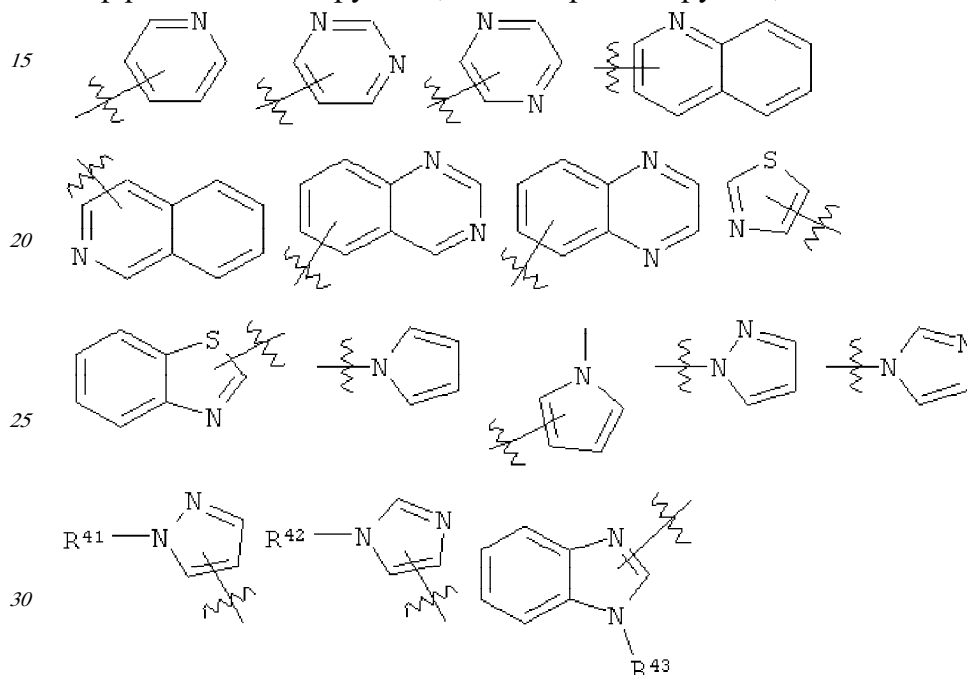
$R^6-(CH_2)_r-NR^{28}R^{29}$ с $r=1-3$ и причем R^{28} и R^{29} означают C_{1-3} -алкил, или R^6 представляет замещенную $N(C_{1-3}\text{-алкил})(\text{арил})$ -ной группой C_{1-3} -алкильную группу, которая может быть замещена арильной группой и арил преимущественно означает фенил или нафтил,

ИЛИ

ф) в группе NR^5R^6 из общей формулы I:

R⁵ представляет H, метил, этил, пропил, изопропил, фенил или бензил и

R⁶ представляет группу типа (C₁₋₃-алкил)_s-X с s=0 или 1 причем C₁₋₃-алкильная группа может быть замещена пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом или морфолинильной группой, и X выбран из группы, состоящей из



причем R⁴¹, R⁴² и R⁴³ выбраны из H, метила, этила, пропила и изопропила, в виде рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот;

где замещенный арил- или гетероарильный остаток однократно или многократно замещен посредством F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-алкила, NH-C₁₋₆-алкил-ОН, N(C₁₋₆алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-ОН)₂, NH-арила; N(арил)₂, N(C₁₋₆-алкил)арила, NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкила, OH, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆алкил-ОН, C(=O)C₁₋₆-алкила, CO₂H, CH₂SO₂-фенила, CO₂-C₁₋₆-алкила, OCF₃, CF₃,  C₁₋₆-алкила,



пиридинила, имидазолила, пиперидинила, морфолинила, бензилокси, фенокси, фенила, пиридила, алкиларила, особенно бензила, тиенила или фурила,

замещенный циклоалкильный остаток или алкильный остаток замещен посредством F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-алкила, NH-C₁₋₆-алкил-ОН, C₁₋₆-алкила, N(C₁₋₆-алкил)₂, N(C₁₋₆-алкил-ОН)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-алкила, S-бензила, О-C₁₋₆-алкила, ОН, О-C₁₋₆-алкил-ОН, =O, О-бензила, C(=O)C₁₋₆-алкила, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-алкила или бензила.

2. Замещенные сульфамидные производные по п.1, в которых R¹ означает фенил,

нафтил, бензотиофенил, бензооксадиазолил, тиофенил, пиридинил, имидазотиазолил и дибензофуранил, преимущественно фенил, нафтил и бензотиофенил, незамещенный или однократно или многократно замещенный преимущественно

5 посредством C_{1-3} -алкилокси, C_{1-6} -алкил, Br, Cl, F, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH.

3. Замещенные сульфамидные производные по п.1 или 2, в которых R^1 означает фенил или нафтил, при необходимости однократно или многократно замещенный

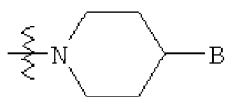
10 посредством метила, метокси, CF_3 -, Cl, Br, и/или F.

4. Замещенные сульфамидные производные по п.1 или 2, в которых в $(CR^{2a-c})_n$ -группе $n=1$ или 2, преимущественно 2.

5. Замещенные сульфамидные производные по п.1 или 2, в которых $m=1$.

6. Замещенные сульфамидные производные по п.1, в которых

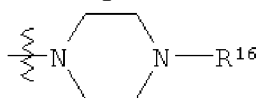
а) образованная посредством NR^5R^6 -группы циклическая группа является



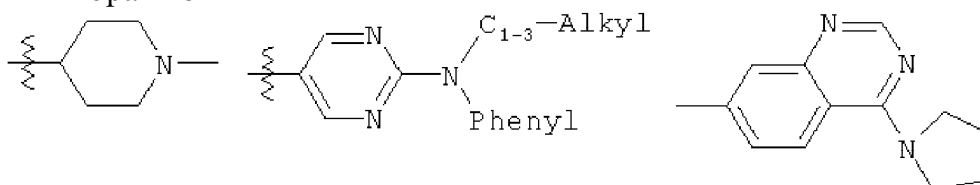
и основной остаток B является группой общей формулы (aa1); причем i) $a=b=c=0$, ii) $a=c=0$ и $b=1$, iii) $a=b=0$ и $c=1$ или iv) $a=b=1$ и $c=0$;

20 или основной остаток B является группой общей формулы (aa2), причем $d=1$ или 2, преимущественно 2, и R^{14} является пиридином, преимущественно 3-пиридином, и R^{15} представляет собой морфолин, или

б) образованная посредством NR^5R^6 -группы циклическая группа является



и R^{16} представляет группу общей формулы bb1, в которой $a=c=0$ и $b=0, 1$ или 2, и R^{18} выбран из



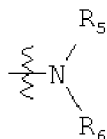
в которой фенильная группа может быть замещена, преимущественно однократно замещена, посредством F, Cl или Br, особенно F, преимущественно в 4-м положении; или

40 с) в группе NR^5R^6 из общей формулы I:

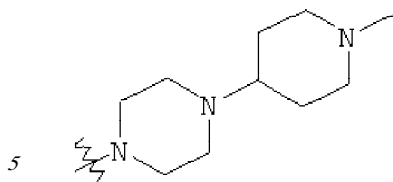
R^5 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, преимущественно метила, и

45 R^6 представляет группу согласно общей формуле с2, в которой $a=1$ или 2, $b=1$ и $c=0$, Y представляет фенил или циклогексил и Z представляет пирролидинил или дигидроимидазолил.

7. Замещенные сульфамидные производные по п.6, в которых группа



означает



8. Замещенные сульфамидные производные, выбранные из группы:

1. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-ацетамид
- 10 2. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-ацетамид
3. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-ацетамид
- 15 4. N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
5. 1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
6. 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 20 7. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-ацетамид
8. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 25 9. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон
10. N-(4-пиперидин-1-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 30 11. N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
12. N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 35 13. N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
14. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-ацетамид
15. N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 40 16. N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси]-ацетамид
17. 2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 45 18. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-ацетамид
19. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 50 20. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
21. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-морфолин-4-ил-бензил)-ацетамид

22. 1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-2-[1-(3-трифторметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
23. 2-((1-(нафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 5 24. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-ацетамид
25. 1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
- 10 26. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)-этанон
27. 1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 15 28. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон
29. N-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
30. N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 20 31. 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
32. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон
- 25 33. N-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
34. N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 30 35. N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
36. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 35 37. N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
38. 2-((2-(3,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
39. 1-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 40 40. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-ацетамид
41. N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
- 45 42. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон
43. 2-[2-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-N,N-бис-(2-диэтиламино-этил)-ацетамид
- 50 44. 1-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-этанон
45. N-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид

46. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(2-метокси-этил)-пиперазин-1-ил]-этанон
47. N-метил-N-(2-морфолин-4-ил-1-фенил-этил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 5 48. N,N-бис-(2-диэтиламино-этил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
49. N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид
- 10 50. N-(3-морфолин-4-ил-бензил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид
51. 2-[2-(2,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-этанон
52. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 15 53. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-этанон
54. 1-(4-циклогексилметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-этанон
- 20 55. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметил-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-ацетамид
56. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-(4-фенил-пиперазин-1-ил)-этанон
- 25 57. 1-(4-бензил-пиперидин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
58. 1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-2-[1-(3-трифторметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 30 59. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-этанон
60. 2-[1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-ацетамид
61. N-(4-морфолин-4-илметил-бензил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид
- 35 62. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-1-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон
63. 1-[2-(4-диметиламино-фенил)-азепан-1-ил]-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
- 40 64. 2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-этанон
65. 2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)этанон
- 45 66. 1-(3-диметиламино-пирролидин-1-ил)-2-[1-(нафтил-1-сульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
67. 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон
- 50 68. 1-(4-циклогексилметил-пиперазин-1-ил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон
69. 2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

70. N-(1-бензил-пиперидин-3-илметил)-2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид

71. N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид

72. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

73. N-(4-диметиламинометил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-ацетамид

74. N-(4-пиперидин-1-ил-бензил)-2-[1-(2,4,6-трихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид

75. N-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид

76. N-(3-пиперидин-1-илметил-фенил)-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид

77. 1-[4-(3-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-этанон

78. N-(1-бензил-пирролидин-3-ил)-2-[2-(2,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-N-метил-ацетамид

79. 1-(4-бензил-[1,4]дiazепан-1-ил)-2-[2-(2,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-этанон

80. N-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензил]-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид

81. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси]-N-(4-пирролидин-1-илметил-бензил)-ацетамид

82. 2-[2-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-1-(2-пиперидин-1-илметил-пирролидин-1-ил)-этанон

83. N-(4-пирролидин-1-илметил-бензил)-2-[2-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-илметокси]-ацетамид

84. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(4-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-этанон

85. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-этанон

86. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-1-[4-(2-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-этанон

87. N-[4-(2-метил-имидазол-1-ил)-фенил]-2-[1-(2,4,6-триметил-фенилсульфонил)-пиперидин-2-илметокси]-ацетамид

88. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-1-[4-(3-диметиламино-пропил)-пиперазин-1-ил]-этанон

89. 2-[1-(3,4-дихлор-фенилсульфонил)-пирролидин-2-илметокси]-1-(4-фенил-пиперазин-1-ил)-этанон

90. 2-(2-(1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

91. 2-(2-(1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон

92. 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид

93. 3-((4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид

94. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид
95. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
- 5 96. 1-(3,4-дигидро-2,6-нафтгиридин-2(1H)-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон гидрохлорид
97. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 10 98. 1-(4-(дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
99. 1-(4-(дигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид
- 15 100. 1-(4-(3,4-дигидро-2,6-нафтгиридин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
101. трет-бутил 4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат
- 20 102. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(пиперазин-1-ил)этанон гидрохлорид
103. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 25 104. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
105. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилциклогексил)пиперазин-1-ил)этанон
106. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
- 30 107. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
108. 2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 35 109. 2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
110. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(нафтаден-1-ил)сульфонил)пиперидин-2-ил)метоксиэтанон
- 40 111. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(нафтаден-2-ил)сульфонил)пиперидин-2-ил)метоксиэтанон
112. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид
113. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 45 114. 2-((1-(4-хлор-2,5-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид
115. 2-((1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон
- 50 116. 1-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперидин-4-он
117. 1-(4-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-

диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

118. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

119. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-триизопропилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

120. 2-((1-(2,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

121. 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

122. 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

123. 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

124. 2-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

125. 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

126. 2-((1-(4-бромфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

127. (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

128. 2-((1-(5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

129. 2-((1-(6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

130. 1-(4-фтор-1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

131. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(3-(о-толилокси)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

133. (S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

134. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-(трифторметил)циклогексил)пиперазин-1-ил)этанон

135. (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)азетидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

136. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-морфолин-2-(пиридин-3-ил)этиламино)пиперидин-1-ил)этанон

137. 2-((1-(бензо[b]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

138. 2-((1-(2-хлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

139. 2-((1-(2-хлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

140. (R)-2-((1-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

141. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

142. (S)-2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

143. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)ацетамид

144. 1-(4-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

145. 1-(4-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

146. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон

147. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

148. 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

149. 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

150. 2-((1-(4-бром-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

151. 2-((1-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

152. (R)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

153. 2-((1-(2,5-бис(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

154. 2-((1-(7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

155. 2-((1-(4-метилнафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

156. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,5-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

157. 2-((1-(2-метилнафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

158. 2-((1-(5-(диметиламино)нафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

159. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(о-толилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

160. 2-((1-(4-бром-2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

161. (S)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидроксид

162. (S)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

163. (S)-2-((1-(2-хлор-6-метилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

164. 2-(2-(1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

165. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)этанон

166. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(хиноксалин-6-илметил)пиперазин-1-ил)этанон

167. (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

168. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-ил)этанон

169. 2-((1-(4-фтор-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

170. 2-((1-(2,5-дихлортиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

171. 2-((1-(бензо[b]тиофен-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

172. 2-((1-(2,5-диметилтиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

173. 2-((1-(2,3-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

174. 2-((1-(4-метоксинафтален-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

175. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

176. 2-((1-(изохинолин-5-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

177. (R)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

178. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(нафтален-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

179. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон дигидрохлорид

180. (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

181. (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

182. (S)-2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

183. (S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

184. (S)-2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

185. (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

186. (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид

187. (S)-2-((2-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

188. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((пиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-ил)этанон

189. (S)-2-((2-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

190. (S)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон гидрохлорид

191. 2-((1-(2-хлорнафтаген-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон дигидрохлорид

192. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

193. N-(4-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид гидрохлорид

194. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)этил)ацетамид

195. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамид

196. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамид

197. 1-(4-((5-хлор-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

198. 1-(4-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

199. 1-(4-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

200. 1-(4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

201. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)этанон

202. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

203. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(нафтаген-2-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)этанон

204. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

205. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиразин-2-илокси)бензил)ацетамид

206. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(1H-пиррол[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)этанон

207. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-3-ил)морфолин)этанон

208. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-3-илметил)пирролидин-1-ил)этанон

209. N-(2-(4-(диметиламино)циклогексил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид

210. 2-((1-(6-метоксинафтаген-2-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

211. 1-(4-(3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

212. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-

(1-метилпиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

213. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-(диметиламино)циклогексил)этил)-N-метилацетамид

214. 1-(4-((2-((4-фторфенил)(метил)амино)пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

215. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон

216. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)этил)ацетамид

217. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этанон

218. N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-N-метил-2-((1-(2-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

219. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

220. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-фенэтилтиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

221. 2-(2-(1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

222. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон

223. 1-(2-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон

224. 1-(2-(5-бромпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(3-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

225. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

226. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пирролидин-1-ил)этанон

227. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этанон

228. 1-(2-((5-этилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

229. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон

230. 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(нафтен-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

231. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

232. 2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

233. 2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

234. 1-(4-(4-бензилтиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(мезитилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

235. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(нафтен-1-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

236. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-

(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этанон

237. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)этанон

238. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)этанон

239. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)ацетамид

240. 1-(2-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(нафтен-1-ил)сульфонил)пиперидин-2-ил)метоксиэтанон

241. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид

242. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон

243. N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

244. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-метилхинолин-4-ил)ацетамид

245. 1-(4-(2-этоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон

246. 2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этанон

247. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этанон

248. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)ацетамид

249. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолин-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

250. N-(5-(диметиламино)пентил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

251. N-(2-(2-хлорфенил)-2-морфолиноэтил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

252. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метоксифенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид

253. 1-(4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

254. 1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

255. N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-циклопропил-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

256. N-(2-морфолино-2-(пиридин-3-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

257. N-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

258. N-(изохинолин-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

259. N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

260. N-(3-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-

диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

261. N-(2-(диметиламино)-1-фенилэтил)-2-((1-(4-метокси-2,6-
диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

262. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(1-
фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид

263. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-
(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил)ацетамид

264. N-(3-морфолинофенил)-2-((2-(фенилсульфонил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)ацетамид

265. 2-((2-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-
ил)метокси)-N-(3-морфолинофенил)ацетамид

266. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиперидин-1-
илметил)морфолино)этанон

267. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-
(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

268. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-
(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

269. 1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-
метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

270. 1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-
диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

271. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-
(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этанон

272. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(3-
(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)этанон

273. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(3-
(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)этанон

274. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-
(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

275. 2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-
ил)этанон

276. 2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-
ил)этанон

277. 2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-
ил)этанон

278. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-
метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

279. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-
(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

280. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(2,5-
диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

281. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-
(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)этанон

282. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(3-(пиридин-4-
ил)пирролидин-1-ил)этанон

283. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

284. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон

285. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

286. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

287. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этанон

288. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

289. 1-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

290. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

291. 1-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

292. 2-((2-(мезитилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

293. 2-((1-(3,4-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)ацетамид

294. N-(4-(диметиламино)бутил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

295. 1-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

296. 1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

297. 1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

298. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

299. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)ацетамид

300. N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

301. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид

302. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид

303. N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид

304. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-морфолино-1-фенилэтил)ацетамид

305. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

306. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-метокси)-1-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

307. 1-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

308. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

309. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

310. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон

311. 1-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

312. 2-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил

313. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)ацетамид

314. N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

315. N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид

316. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

317. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

318. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)этанон

319. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

320. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон

321. 1-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

322. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)ацетамид

323. N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

324. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

325. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

326. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон

327. N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

328. 1-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

329. 1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

330. 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

331. 1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

332. 1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

333. 1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

334. N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-циклопропил-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

335. 1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

336. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

337. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

338. N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

339. N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

340. 1-(4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

341. 1-(4-(2-(диизопропиламино)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

342. N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-циклопропил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

343. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид

344. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-морфолинопропил)ацетамид

345. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-3-илметил)ацетамид

346. 1-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

347. 1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

348. 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

349. 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

350. 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

351. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2,4,6-триметилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

352. 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

353. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

354. 1-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

355. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)этанон

356. 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

357. 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

358. 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

359. 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

360. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

361. N-бензил-N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

362. 1-(4-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

363. 1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

364. N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид

365. N-(1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

366. N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

367. N-(4-(диметиламино)бензил)-N-изопропил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

368. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-морфолино-1-фенилэтил)ацетамид

369. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

370. N-(изохинолин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

371. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетамид

372. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид

373. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенэтилпиперазин-1-ил)этанон

374. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-((S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил)этанон

375. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)этанон

376. 1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

377. N-бензил-N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

378. 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

379. N-(2-(диметиламино)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид

380. N-(2-(диэтиламино)этил)-N-этил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

381. 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

382. 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

383. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2,4,6-триметилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

384. 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

385. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

386. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этанон

387. 1-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

388. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)этанон

389. 1-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

390. 1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

391. N-метил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

392. N-метил-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

393. 1-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

394. N-(пиридин-4-илметил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

395. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолинопиридин-3-ил)ацетамид

396. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)ацетамид

397. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон

398. 1-(2-(4-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

399. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиперидин-1-илметил)пирролидин-1-ил)этанон

400. 1-(2-(4-(диметиламино)фенил)азепан-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

401. N-(2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

402. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

403. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)этанон

404. 1-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

405. 1-(4-(3,4-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

406. 1-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

407. 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

408. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)этанон

409. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)ацетамид

410. 3-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)пропаненитрил

411. N-(3-(4-мензилпиперазин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

412. N-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

413. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)ацетамид

414. N-((1-бензилпирролидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

415. N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

416. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)ацетамид

417. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)фенил)ацетамид

418. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид

419. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид

420. N-(4-((1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

421. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамид

422. N-((1-бензилпиперидин-3-ил)метил)-2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)ацетамид

423. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид

424. N-(3-(этил(фенил)амино)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

425. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиразин-2-ил)этил)ацетамид

426. N-(1-(1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

427. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетамид
428. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)ацетамид
- 5 429. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетамид
430. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)бензил)ацетамид
- 10 431. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид
432. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
433. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
- 15 434. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид
435. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолинобензил)ацетамид
- 20 436. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-морфолинофенил)ацетамид
437. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-морфолинобензил)ацетамид
- 25 438. 2-((1-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)-пиперидин-2-ил)метокси)-N-морфолинофенил)ацетамид
439. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-морфолинобензил)ацетамид
- 30 440. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)ацетамид
441. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(диметиламино)бутил)ацетамид
442. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 35 443. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
444. 1-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 40 445. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)этанон
446. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил)ацетамид
- 45 447. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пирролидин-1-ил)этанон
448. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)этанон
- 50 449. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)этанон
450. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид

451. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этанон

452. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)этанон

453. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-ил)этанон

454. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)этанон

455. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)этанон

456. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-2-илметил)пирролидин-1-ил)этанон

457. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)этанон

458. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)этанон

459. N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

460. 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

461. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)этанон

462. 1-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

463. N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамид

464. N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид

465. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон

466. N-этил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид

467. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этанон

468. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

469. 1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

470. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)фенил)ацетамид

471. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)ацетамид

472. N-(4-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)фенил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

473. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)ацетамид

474. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон

475. 1-(2-(4-(диметиламино)фенил)азепан-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
476. 1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 5 477. N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
478. 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,5-дихлортиофен-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 10 479. 2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)этанон
480. 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
481. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон
- 15 482. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-этил-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид
483. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)этанон
- 20 484. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон
485. 1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
- 25 486. N-бензил-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид
487. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанон
- 30 488. N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
489. N-бензил-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид
490. 1-(2-((5-этилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 35 491. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон
492. 1-(4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон
- 40 493. N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
494. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид
- 45 495. N-(2-(диметиламино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид
496. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(2-(пирролидин-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид
- 50 497. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)этанон
498. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанон

499. 1-(4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

500. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(2-морфолино-1-фенилэтил)ацетамид

501. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)ацетамид

502. N-(2-(2-хлорфенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

503. 1-(4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

504. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетамид

505. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамид

506. 3-(4-(2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)пропаненитрил

507. N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-метилпиридин-2-ил)ацетамид

508. N-бензил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид

509. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон

510. N-этил-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид

511. 1-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

512. 1-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

513. 2-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил

514. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

515. N-бензил-2-((1-(2,5-дихлортиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид

516. 1-(4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

517. 1-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

518. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

519. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)этанон

520. 1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)этанон

521. N-(3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

522. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)ацетамид

523. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)ацетамид
524. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон
525. N-(3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
526. 1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
527. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетамид
528. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(4-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)этанон
529. 1-(4-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон
530. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(диметиламино)бензил)-N-изопропилацетамид
531. 2-(4-(2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетил)-1,4-diazепан-1-ил)никотинонитрил
532. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)ацетамид
533. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон
534. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(2-(2-морфолиноэтил)пиперидин-1-ил)этанон
535. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
536. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
537. N-(3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
538. N-(4-(3,4-диметоксифенил)-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
539. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)ацетамид
540. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
541. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
542. N-(5-(3-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид
543. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид
544. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-р-толил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид
545. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-фенил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид
546. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(хинолин-2-ил)ацетамид

547. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этанон

548. 1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)индолин-2-ил)метокси)этанон

5 549. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(4-(морфолинометил)бензил)ацетамид

550. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон

10 551. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

552. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этанон

15 553. 1-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

554. 1-(4-(6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

20 555. N-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

556. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(7-морфолинобензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ил)ацетамид

557. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-(3-метил-4-(2-(пиперидин-1-ил)ацетамидо)фенил)ацетамид

25 558. 2-((1-(4-метоксифенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(2-феноксиэтил)пиперазин-1-ил)этанон

559. 1-(4-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

30 560. 1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)-2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)этанон

561. N,N-бис(3-(диметиламино)пропил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

35 562. 2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

563. 2-((2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

40 564. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)этанон

565. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

45 566. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)этанон

567. 2-((1-(2,6-дихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

50 568. 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-((1-(4-хлор-2,5-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

569. 2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)этанон

570. 2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон

571. 1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(2-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)этанон

572. 2-((1-(бензо[b]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон

573. 2-((1-(бензо[b]тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанон

574. N-((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-2-((1-(2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)-N-метилацетамид

575. N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

576. N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

577. N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

578. N-(4-(диметиламино)бензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

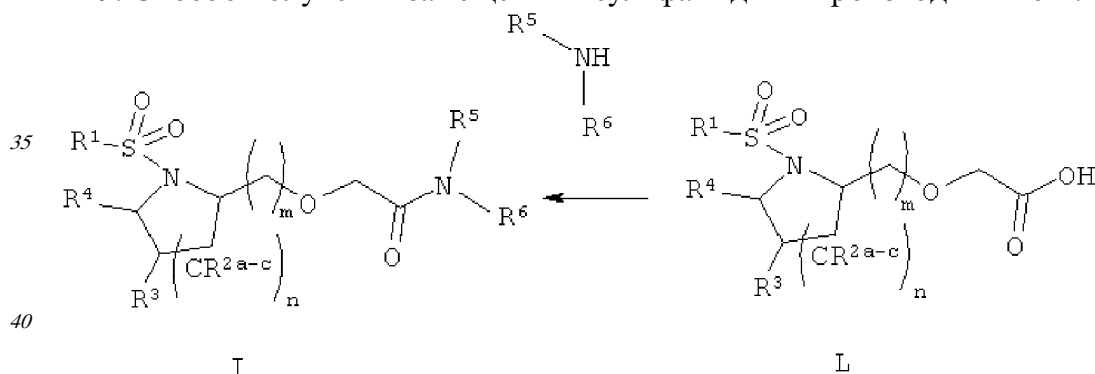
579. 2-((1-(4-метокси-2,6-диметилфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-N-(4-морфолинобензил)ацетамид

580. N-(4-морфолинобензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)ацетамид

581. N-(4-морфолинобензил)-2-((1-(2,4,6-трихлорфенилсульфонил)пиперидин-2-ил)метокси)ацетамид

в виде рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот.

9. Способ получения замещенных сульфамидных производных по п.1



причем карбоновые кислоты общей формулы L в амидном образовании подвергают взаимодействию с первичными или вторичными аминами общей формулы M, в присутствии обезвоживающего средства, такого как сульфат натрия или сульфат магния, оксид фосфора, или реагентов, таких как, например, CDI, DCC, TBTU, EDCI, или в присутствии HOAt или HOBt и органического основания, например DIPEA или пиридина, в органическом растворителе, например ТГФ, дихлорметан, диэтиловый эфир, диоксан, ДМФ или ацетонитрил.

10. Лекарственное средство, обладающее антагонистическим действием на брадикининовый рецептор 1 (B1R), содержащее, по меньшей мере, одно замещенное сульфамидное производное по одному из пп.1-8, при необходимости содержащее

пригодные добавки и/или вспомогательные вещества.

11. Применение замещенного сульфамидного производного по одному из пп.1-8 для получения лекарственного средства для лечения боли, особенно острой, невропатической или хронической боли.

5 12. Применение замещенного сульфамидного производного по одному из пп.1-8 для получения лекарственного средства для лечения боли, особенно острой, внутривенной, невропатической или хронической боли.

10 13. Применение замещенного сульфамидного производного по одному из пп.1-8 для получения лекарственного средства для лечения мигрени, диабета, заболеваний дыхательных путей, воспалительных кишечных заболеваний, неврологических заболеваний, воспалений кожи, ревматических заболеваний, септического шока, реперфузионного синдрома, ожирения и в качестве ингибитора ангиогенеза.

15

20

25

30

35

40

45

50