



(51) МПК

C07C 317/46 (2006.01)*C07C 317/48* (2006.01)*C07D 213/38* (2006.01)*A61K 31/18* (2006.01)*A61P 13/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007115092/04, 20.09.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.09.2005(30) Конвенционный приоритет:
21.09.2004 AU 2004905450
21.02.2005 AU 2005900789

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2008

(45) Опубликовано: 20.09.2010 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02/094770 A2, 28.11.2002. US
2004/0106653 A1, 03.06.2004. WO 2004/002939
A2, 08.01.2004. WO 02/32897 A1, 25.04.2002. RU
2172738 C2, 27.08.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 23.04.2007(86) Заявка РСТ:
JP 2005/017669 (20.09.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/033446 (30.03.2006)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ХАТТОРИ Коудзи (JP),
ТОДА Сусуму (JP),
ВАСИЗУКА Кенити (JP),
ИТО Синдзи (JP),
ТАНАБЕ Даисукэ (JP),
АРАКИ Таканобу (JP),
САКУРАИ Минору (JP)

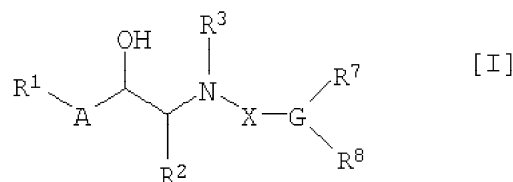
(73) Патентообладатель(и):

АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

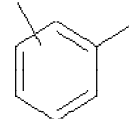
(54) АМИНОСПИРТОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

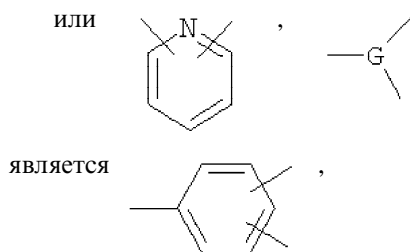
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы [I] или их фармацевтически приемлемым солям, обладающим свойствами ингибитора повышения внутрипузырного давления. В формуле [I]

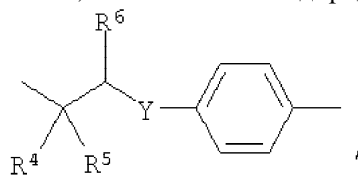


—A— представляет собой



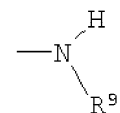


R^1 означает водород, галоген, нитро или amino, R^2 означает водород или низший алкил, R^3 означает водород, -X- является



где -Y- является связью, -O-, -NH- или -CH₂-, и R^4 , R^5 и R^6 каждый означают водород, R^7

означает (C₁-C₈)-алкил, (C₃-C₈)-циклоалкил, -Z-R⁹ или



является -O- или -S-, и каждый R^9 независимо означает (C₁-C₈)-алкил, (C₃-C₈)-циклоалкил, и R^8 означает -D-E-R¹⁰, в которой -D- является -CONHSO₂-, E является (C₁-C₆)-алкиленом, и R^{10} означает -O-R¹¹, в которой R^{11} означает водород. Изобретение относится также к применению указанных соединений для получения лекарственного средства, фармацевтической композиции и способу профилактического и/или терапевтического лечения гиперактивного мочевого пузыря и/или нарушений мочеиспускания. 4 н. и 3 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 317/46 (2006.01)*C07C 317/48* (2006.01)*C07D 213/38* (2006.01)*A61K 31/18* (2006.01)*A61P 13/10* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007115092/04, 20.09.2005**(24) Effective date for property rights:
20.09.2005(30) Priority:
21.09.2004 AU 2004905450
21.02.2005 AU 2005900789(43) Application published: **27.10.2008**(45) Date of publication: **20.09.2010 Bull. 26**(85) Commencement of national phase: **23.04.2007**(86) PCT application:
JP 2005/017669 (20.09.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/033446 (30.03.2006)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

KhATTORI Koudzi (JP),
TODA Susumu (JP),
VASIZUKA Keniti (JP),
ITO Sindzi (JP),
TANABE Daisuke (JP),
ARAKI Takanobu (JP),
SAKURAI Minoru (JP)

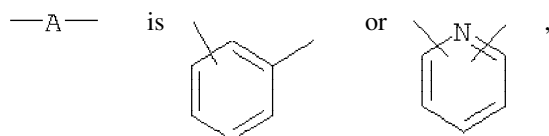
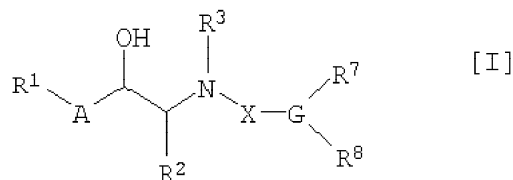
(73) Proprietor(s):

ASTELLAS FARMA INK. (JP)**(54) AMINO ALCOHOL DERIVATIVES**

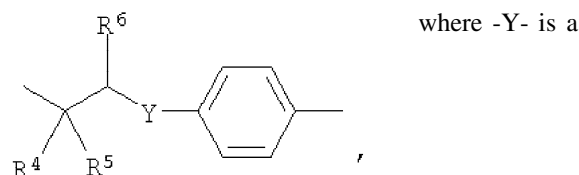
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

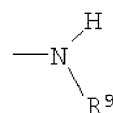
SUBSTANCE: in formula



halogen, nitro or amino, R² is hydrogen or lower alkyl, R³ is hydrogen, —X— is



bond, —O—, —NH— or —CH₂—, and R⁴, R⁵ and R⁶ each denotes hydrogen, R⁷ is (C₁–C₈)-alkyl, (C₃–C₈)-cycloalkyl, —Z–R⁹ or



or —S—, and each R⁹ independently denotes (C₁–C₈)-alkyl, (C₃–C₈)-cycloalkyl, and R⁸ is —D–E–R¹⁰, in which —D— is —CONHSO₂—, E is (C₁–C₆)-alkylene and R¹⁰ denotes —O–R¹¹ in which R¹¹ is hydrogen. The invention also relates to use of said compounds to prepare a medicinal agent, a pharmaceutical

composition and a method of preventive and/or therapeutic treatment of overactive bladder and/or acraturessis.

EFFECT: derivatives are highly effective.
7 cl, 56 ex

RU 2 3 9 9 6 1 4 C 2

RU 2 3 9 9 6 1 4 C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым аминспиртовым производным и их солям, которые являются агонистами бета-3 (β_3) адренергических рецепторов и пригодными в качестве лекарственного средства.

Предыдущий уровень техники в данной области

Международная публикация No. WO 90/06299, опубликованная 14 июня 1990, описывает производные фенилэтаноламинов, которые оказывают влияние на метаболизм, предпочтительно на снижение уровня сахара в крови и степени ожирения, Международная публикация No. WO 02/32897, опубликованная 25 апреля 2002, описывает производные альфа-арилэтаноламинов, применяемых в качестве агонистов β_3 -адренергических рецепторов, и Международная публикация No. WO 2004/002939, опубликованная 8 января 2004, и Международная публикация No. WO 2005/061433, опубликованная 7 июля 2005, описывают аминспиртовые производные, которые являются пригодными в качестве агониста β_3 -адренергических рецепторов.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым аминспиртовым производным, которые являются агонистами β_3 -адренергических рецепторов, и к их солям.

Конкретнее, изобретение относится к новым аминспиртовым производным и к их солям, которые являются пригодными для лечения и/или профилактики болезней желудочно-кишечного тракта, язвы, гиперактивного мочевого пузыря, расстройств мочеиспускания, панкреатита, ожирения, диабета и т.д., к способам получения указанных соединений, к фармацевтической композиции, содержащей данные соединения, и к способу лечения и/или профилактики вышеуказанных заболеваний у человека или животного посредством терапии данными соединениями.

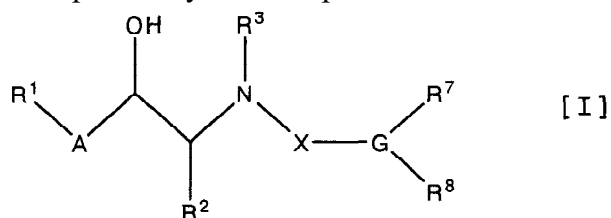
Одной целью данного изобретения является предоставление новых и пригодных к употреблению аминспиртовых производных и их солей, которые можно использовать для лечения и/или профилактики указанных выше расстройств.

Другой целью данного изобретения является разработка способов получения указанных аминспиртовых производных и их солей.

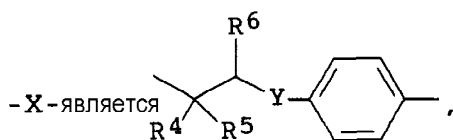
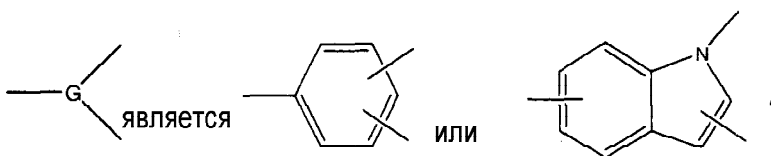
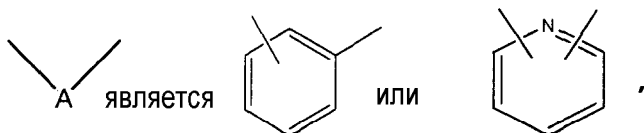
Еще одной целью настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента указанные выше аминспиртовые производные и их соли.

Еще другой целью настоящего изобретения является разработка терапевтического способа лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний у человека или животного с использованием указанных аминспиртовых производных и их солей.

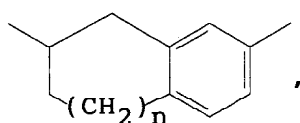
Целевыми аминспиртовыми производными являются новые производные, которые могут быть представлены соединением следующей формулы [I]:



где



в которой -Y- является связью, -O-, -NH- или -CH₂-, и R⁴, R⁵ и R⁶ каждый независимо, означает водород, низший алкил или гидроксиз(низший)алкил, или



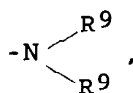
в которой n равно 0, 1 или 2,

R¹ означает водород, галоген, низший алкил, гидроксиз, низший алкоксиз, арилоксиз, нитро, аминоз, (моно или ди)(низший)алкиламиноз или ариламиноз,

R² означает водород, низший алкил или гидроксиз(низший)алкил,

R³ означает водород или аминозащитную группу,

R⁷ означает водород, низший алкил, цикло(низший)алкил, низший алкенил, -Z-R⁹, или

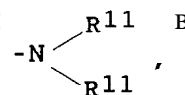


каждый R⁹ независимо означает водород, низший алкил, цикло(низший)алкил, низший алкенил, карбамоил, низший алкилкарбамоил, низший алкилсульфонил, арил или гетероциклическую группу, и

R⁸ означает -D-E-R¹⁰, в которой -D- является -CONHSO₂- или -SO₂NHCO-,

E является связью или низшим алкиленом, и

R¹⁰ означает галоген, циано, карбоксиз, низший алкоксикарбонил, карбамоил, низший алкилкарбамоил, гетероциклическую группу, -O-R¹¹, -S-R¹¹ или

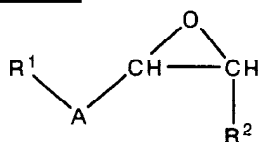


которой каждый R¹¹ независимо означает водород, низший алкил, низший алканойл, низший алкоксикарбонил или арил(низший)алкил, или его пролекарством или его солью.

Согласно данному изобретению, целевые соединения могут быть получены способами, которые представлены на следующих схемах.

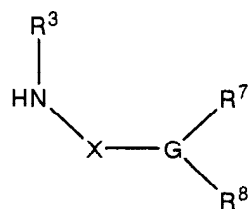
Способ 1

5



[II]

+

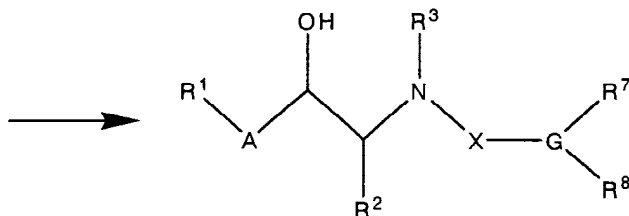


[III]

или его соль

10

15



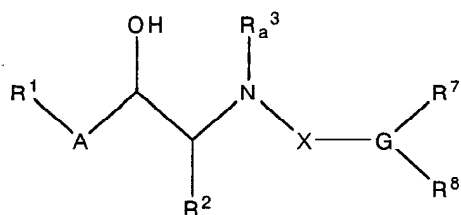
[I]

или его соль

20

Способ 2

25



[Ia]

или его соль

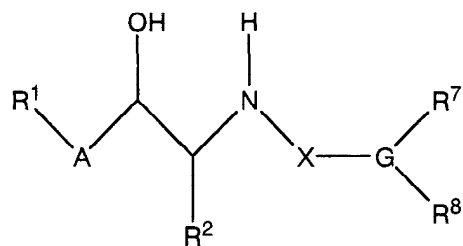
30

35

реакция удаления аминозащитной группы



40



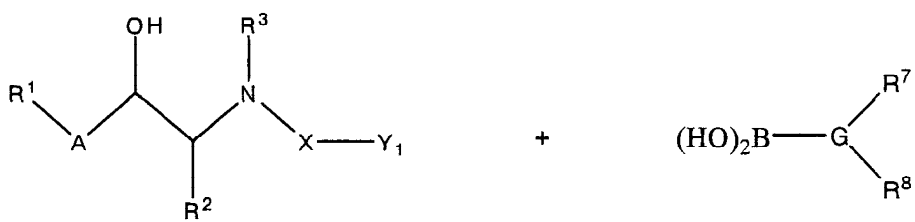
[Ib]

или его соль

45

50

Способ 3

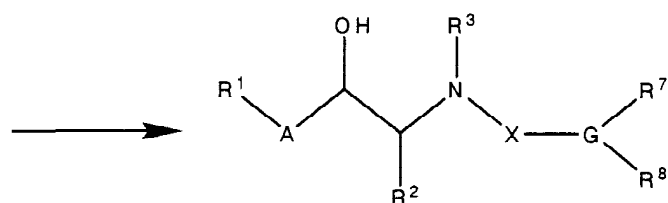


[IV]

или его соль

[V]

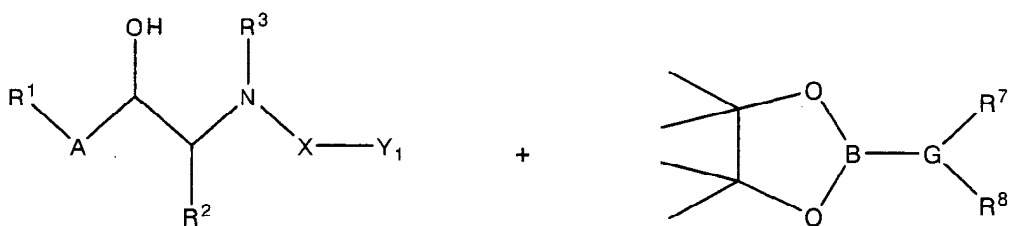
или его соль



[Ic]

или его соль

Способ 4

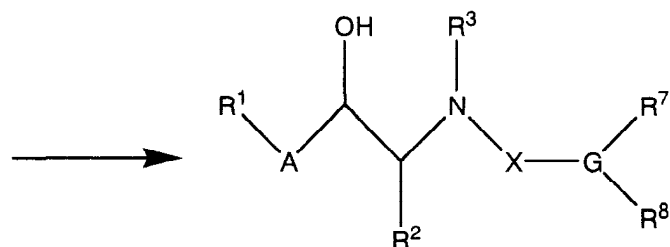


[IV]

или его соль

[VI]

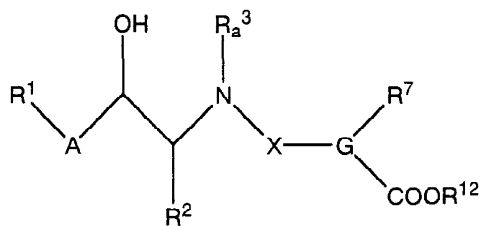
или его соль



[Ic]

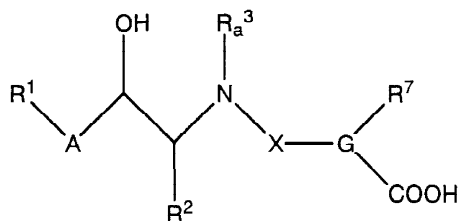
или его соль

Способ 5



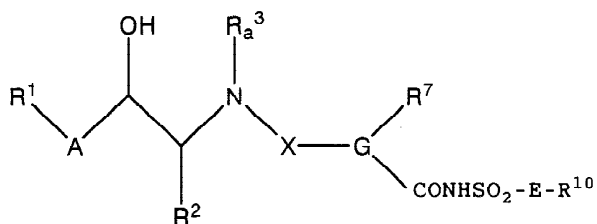
[Id]
или его соль

Реакция деэтерификации



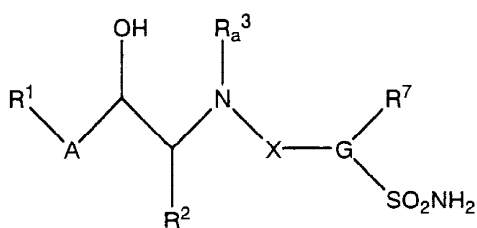
[Ie]
или его соль

$\text{H}_2\text{NSO}_2 - \text{E} - \text{R}^{10}$
[VII]
или его соль



[If]
или его соль

Способ 6

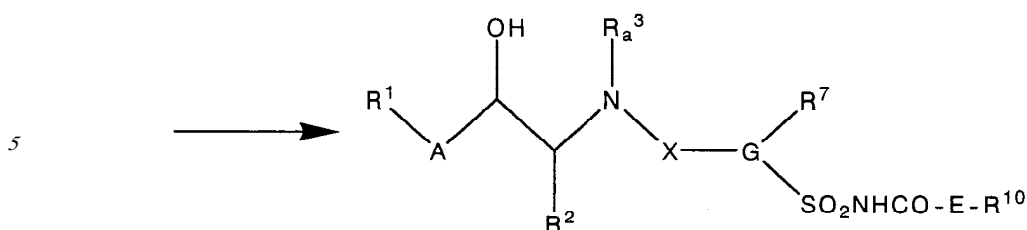


[VIII]
или его соль

+

$\text{HOOC} - \text{E} - \text{R}^{10}$

[IX]
или его соль



10 [Ig]
или его соль

15 где , , -X-, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, E и R¹⁰,

каждая группа является такой, как определено выше,

20 R³_a означает аминозащитную группу,

R¹² означает низший алкил, и

Y₁ является уходящей группой.

Что касается исходных соединений [II], [III], [Ia], [IV], [V], [VI], [Id], [VIII] и [IX],
25 некоторые из них являются новыми соединениями и могут быть получены
посредством процедур, описанных в разделе «Получение и примеры», приведенном
ниже, или традиционным способом.

В приведенном выше и последующем описании настоящего изобретения
подходящие примеры различного определения, которые предназначены быть
30 включенными в объем изобретения, раскрыты подробно следующим образом.

Термин “низший” означает группу, содержащую от 1 до 8, предпочтительно от 1
до 7, более предпочтительно от 1 до 6, наиболее предпочтительно от 1 до 4 атома(ов)
углерода, если не указано особо.

Подходящий “низший алкил” и фрагмент “низшего алкила” в терминах
35 “гидрокси(низший)алкил”, “(моно или ди)(низший)алкиламино”, “низший
алкилкарбамоил”, “низший алкилсульфонил” и “арил(низший)алкил” может включать
в себя “низший алкил” и фрагмент “низшего алкила” с прямой или разветвленной
цепью, имеющей от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 7, более предпочтительно от 1 до 6
40 атома(ов) углерода, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-
бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 1-метилпентил, трет-пентил, неопентил, гексил,
изогексил и тому подобный, где предпочтительным “низшим алкилом” или
фрагментом “низшего алкила” может быть метил, этил, пропил, изопропил или
изобутил.

Подходящий “низший алкокси” и фрагмент “низшего алкокси” в термине “низший
45 алкоксикарбонил” может включать в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси,
бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, трет-пентилокси, гексилокси и тому
подобное, где предпочтительным “низшим алкокси” и фрагментом “низшего алкокси”
50 может быть метокси или трет-бутокси.

Подходящий “низший алканойл” может включать в себя формил, ацетил,
пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 2,2-диметилпропаноил,
гексаноил и тому подобное, где предпочтительным “низшим алканойлом” может быть

ацетил.

Подходящий “цикло(низший)алкил” может включать в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и тому подобное, где предпочтительным “цикло(низшим)алкилом” может быть цикло(C₃-C₇)алкил и более
 5 предпочтительным “цикло(низшим)алкилом” может быть циклопентил, циклогексил или циклогептил.

Подходящий “низший алкенил” может включать в себя винил, 1-(или 2-)пропенил, 1-(или 2- или 3-)бутенил, 1-(или 2- или 3- или 4-)пентенил, 1-(или 2- или 3- или 4- или 5-)
 10)гексенил, 1-(или 2-)метилвинил, этилвинил, 1-(или 2- или 3-)метил-1-(или 2-)пропенил, 1-(или 2- или 3-)этил-1-(или 2-)пропенил, 1-(или 2- или 3- или 4-)метил-1-(или 2- или 3-)бутенил и тому подобное, где предпочтительным “низшим алкенилом” может быть C₂-C₄ алкенил.

Подходящий “низший алкилен” может включать в себя алкилен с прямой или
 15 разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, такой как метилен, этилен, триметилен, 2,2-диметилтриметилен, 3,3-диметилтриметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен и пропилен, где предпочтительным “низшим алкиленом” может быть алкилен с прямой цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода.

Подходящим “галогеном” может быть фтор, хлор, бром и йод, где предпочтительным галогеном может быть фтор или хлор.
 20

Подходящий “арил” и “арильный” фрагмент в терминах “арилокси”, “ариламино” и “арил(низший)алкил” может включать в себя фенил, нафтил, инденил, антрил и тому
 25 подобное, где предпочтительным “арилом” и “арильным” фрагментом может быть фенил.

Подходящей “гетероциклической группой” может быть группа, содержащая, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из атома азота, серы и кислорода, и может включать в себя насыщенную или ненасыщенную, моноциклическую или
 30 полициклическую гетероциклическую группу, и предпочтительной гетероциклической группой может быть N-содержащая гетероциклическая группа, такая как ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота, например пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил [например, 4Н-1,2,4-триазолил, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил и т.д.], тетразолил [например, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-7-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота [например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидил, пиперазинил,
 40 гомопиперазинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 5 атомов азота, например индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, имидазопиридил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридазинил [например, тетразоло[1,5-b]пиридазинил и т.д.], хиноксалинил и т.д.;

45 ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например пиранил, фурил и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например 1Н-тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и т.д.;

50 ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая 1-2 атома серы, например тиенил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, например оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил

[например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и т.д.], оксазолинил [например, 2-оксазолинил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота [например морфолинил и т.д.];

5 ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота [например, бензофуразанил, бензоксазолил, бензоксадиазолил и т.д.];

10 ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, например тиазолил, тиадиазолил [например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая 1-2 атома серы и 1-3 атома азота [например, тиазолидинил и т.д.];

15 ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома серы и 1-3 атома азота [например, бензотиазолил, бензотиадиазолил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома кислорода [например, бензофуранил, бензодиоксолил, хроманил и т.д.] и тому подобное.

20 Подходящая “уходящая группа” может включать в себя гидроксигруппу, химически активную группу, производную от гидроксигруппы, и тому подобное.

Подходящая “реакционноспособная группа, производная от гидроксигруппы”, может включать в себя кислотный остаток и тому подобное.

25 Подходящий “кислотный остаток” может включать в себя галоген [например, фтор, хлор, бром, йод], ацилокси [например, ацетокси, тозилокси, мезилокси, трифторметансульфонилокси и т.д.] и тому подобное.

Подходящим примером “аминозащитной группы” может быть общая аминокзащитная группа, такая как замещенный или незамещенный низший алканойл [например, формил, ацетил, пропионил, трифторацетил и т.д.], фталоил, низший алкоксикарбонил [например, трет-бутоксикарбонил, трет-амилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный аралкилоксикарбонил [например, бензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный аренсульфонил [например, бензолсульфонил, тозил и т.д.], нитрофенилсульфенил, арил(низший)алкил [например, тритил, бензил и т.д.] и тому подобное, где предпочтительной аминокзащитной группой является трет-бутоксикарбонил.

40 Подходящими солями целевого аминспиртового производного [I] являются фармацевтически приемлемые соли, и они включают в себя обычные нетоксичные соли, такие как аддитивная соль неорганической кислоты [например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.д.], аддитивная соль органической кислоты [например, формиат, ацетат, трифторацетат, оксалат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и т.д.], соль щелочного металла [например, натриевая соль, калиевая соль и т.д.] и тому подобное, где предпочтительной солью является гидрохлорид.

Способы от 1 до 6 получения целевых соединений согласно настоящему изобретению описаны подробно в следующем разделе.

50 Способ 1

Целевое соединение [I] или его соль могут быть получены путем взаимодействия соединения [II] с соединением [III] или с его солью.

Подходящей солью соединения [III] может быть такая же соль, как приведена для

соединения [I].

Реакцию, предпочтительно, проводят в присутствии основания, такого как карбонат щелочного металла [например, карбонат натрия, карбонат калия и т.д.], карбонат щелочноземельного металла [например, карбонат магния, карбонат кальция и т.д.], бикарбонат щелочного металла [например, бикарбонат натрия, бикарбонат калия и т.д.], три(низший)алкиламин [например, триметиламин, триэтиламин и т.д.], пиколин и тому подобное.

Обычно реакцию осуществляют в стандартном растворителе, таком как спирт [например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол и т.д.], диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, или любом другом органическом растворителе, который не оказывает неблагоприятного воздействия на реакцию.

Температура реакции не является критической, и реакцию можно проводить в условиях, колеблющихся от охлаждения до нагревания.

Способ 2

Целевое соединение [Ib] или его соль может быть получено путем реакции удаления аминозащитной группы в соединении [Ia].

Подходящими солями соединений [Ia] и [Ib] могут быть такие же соли, которые приведены для соединения [I].

Указанную реакцию можно проводить подобно реакции примера 3, описанного ниже.

Способ 3

Целевое соединение [Ic] или его соль могут быть получены путем взаимодействия соединения [IV] или его соли с соединением [V] или с его солью.

Подходящими солями соединений [Ic], [IV] и [V] могут быть такие же соли, которые приведены для соединения [I].

Указанную реакцию можно проводить подобно реакции примера 2, описанного ниже.

Способ 4

Целевое соединение [Ic] или его соль могут быть получены путем взаимодействия соединения [IV] или его соли с соединением [VI] или с его солью.

Подходящими солями соединений [Ic], [IV] и [VI] могут быть такие же соли, которые приведены для соединения [I].

Указанную реакцию можно проводить подобно реакции получения 43, описанного ниже.

Способ 5

Целевое соединение [If] или его соль могут быть получены путем реакции деэтерификации, которой подвергают соединение [Id] или его соль, с последующим взаимодействием полученного в результате реакции соединения [Ie] или его соли с соединением [VII] или с его солью.

Подходящими солями соединений [If], [Id], [Ie] и [VII] могут быть такие же соли, которые приведены для соединения [I].

Указанные реакции можно проводить подобно реакциям получения 3 и примера 11, описанным ниже.

Способ 6

Целевое соединение [Ig] или его соль могут быть получены путем взаимодействия соединения [VIII] или его соли с соединением [IX] или с его солью.

Подходящими солями соединений [Ig], [VIII] и [IX] могут быть такие же соли, которые приведены для соединения [I].

Указанную реакцию можно проводить подобно реакции примера 18, описанного ниже.

Соединения, полученные вышеуказанными способами, могут быть выделены и очищены обычным методом, таким как порошкование, перекристаллизация, колоночная хроматография, переосаждение и тому подобное, и превращены в желаемую соль обычными способами, по необходимости.

Следует отметить, что соединение [I] и другие соединения могут включать в себя один или более стереоизомеров вследствие асимметрических атомов углерода, и все такие изомеры и их смеси включены в объем данного изобретения.

Кроме того, следует отметить, что изомеризация или перегруппировка целевого соединения [I] может происходить в результате действия света, кислоты, основания или тому подобного, и соединение, полученное в результате указанной изомеризации или перегруппировки, также является включенным в объем настоящего изобретения.

Также следует отметить, что сольватированная форма соединения [I] [например, гидрат и т.д.] и любая форма кристалла соединения [I] включены в объем настоящего изобретения.

Целевое соединение [I] и его соль являются пригодными для лечения и/или профилактики болезней желудочно-кишечного тракта у человека или животных и, точнее, для лечения и/или профилактики спазма или гиперкинезии в случае синдрома раздраженной толстой кишки, гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, энтерита, холецистопатии, воспаления желчных путей, мочевого конкремента и тому подобного; для лечения и/или профилактики язвы, такой как язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, пептическая язва и тому подобное; для лечения и/или профилактики гиперактивного мочевого пузыря, такого как нервная поллакиурия, нейрогенное нарушение мочеиспускания, никтурия, нестабильный мочевой пузырь, цистоспазм, хронический цистит, хронический простатит, гипертрофия предстательной железы и тому подобное; для лечения и/или профилактики расстройств мочеиспускания, таких как стрессовое недержание мочи, императивное недержание мочи, смешанное недержание мочи, функциональное недержание мочи, непроизвольное мочеиспускание при перерастяжении мочевого пузыря и тому подобное; для лечения и/или профилактики панкреатита, ожирения, диабета, глюкозурии, гиперлипидемии, гипертензии, атеросклероза, глаукомы, меланхолии, депрессии и тому подобного; для лечения и/или профилактики заболеваний, возникающих в результате инсулинорезистентности [например, гипертензия, гиперинсулинемия и т.д.]; для лечения и/или профилактики нейрогенного воспаления; и для ослабления болезни, вызывающей истощение, и тому подобное.

Кроме того, известно, что агонисты β_3 -адренергических рецепторов понижают уровни триглицеридов и холестерина и повышают уровни липопротеинов высокой плотности у млекопитающих (патент США No. 5451677). Таким образом, целевое соединение [I] является пригодным в лечении и/или профилактике состояний, таких как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, и состояний, связанных со снижением уровней липопротеинов высокой плотности, а также в лечении атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний и родственных состояний.

Кроме того, целевое соединение [I] является пригодным для подавления маточных сокращений, предотвращения преждевременных родов и лечения и профилактики дисменореи.

Кроме того, можно ожидать, что целевое соединение [I] при его использовании вместе с антихолинергическим средством в случае гиперактивного мочевого пузыря,

таким как хлоргидрат пропиверина, хлоргидрат оксибутинина, хлоргидрат флавоксата, тартрат толтероидина и тому подобное, будет усиливать эффект, направленный против учащенного мочеиспускания.

Для терапевтических целей соединение [I] и его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению могут быть использованы в виде фармацевтического препарата, содержащего одно из указанных выше соединений в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, таким как органический или неорганический твердый или жидкий наполнитель, подходящий для перорального введения, парентерального введения, наружного введения, включая местное, внутреннего введения, внутривенного введения, внутримышечного введения, для ингаляции, назального введения, внутрисуставного введения, интраспинального введения, через трахею или через глаз. Фармацевтические препараты могут быть в твердом виде, полутвердом виде или в виде растворов, таком как капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы, суппозитории, мази, кремы, лосьоны, формы для ингаляции, инъекции, припарки, гели, пластыри, капли для глаз, раствор, сиропы, аэрозоли, суспензии, эмульсии и тому подобное. По желанию, в указанные препараты могут быть включены вспомогательные вещества, стабилизирующие реагенты, увлажняющие или эмульгирующие средства, буферы и другие обычно применяемые добавки.

Хотя дозировка соединения (I) будет изменяться в зависимости от возраста и состояния больного, средняя разовая доза, составляющая приблизительно 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг и 1000 мг соединения (I), может быть эффективной для лечения заболеваний, таких как язва, гиперактивный мочевой пузырь, нарушения мочеиспускания и тому подобное. Вообще, количества между 0,1 мг/вес тела и 1000 мг/вес тела могут быть введены в день.

Для того чтобы продемонстрировать пригодность соединения [I] для профилактического и терапевтического лечения вышеуказанных заболеваний у человека или животных, характерный пример соединения [I] исследовали с помощью следующего фармацевтического теста.

Тест

Влияние на повышение внутрипузырного давления, вызванного карбохолином, у собаки, подвергаемой анестезии.

Тестируемое соединение

(1) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида (целевое соединение примера 1-(8), описанного ниже)

Метод тестирования

Самок гончих собак, имеющих вес 8,0-15,0 кг, держали в состоянии голода в течение 24 часов и поддерживали в условиях анестезии галотаном. Катетер Фолея 12F смазывали водорастворимым желе, вводили в отверстие мочеиспускательного канала и продвигали вперед приблизительно на 10 см до тех пор, пока наконечник баллона хорошо не разместился внутри пузыря. Затем баллон наполняли 5 мл воздуха, и катетер медленно выводили до той части, когда первое сопротивление стало ощущаться у шейки мочевого пузыря. Мочу полностью выпускали через катетер, и вливали 30 мл физиологического раствора. Катетер соединяли с датчиком давления, и внутрипузырное давление (IVP) постоянно записывали. Тестируемое соединение вводили подкожно за 30 минут до введения карбохолина (1,8 мкг/кг). Процент ингибирования повышения IVP, достигаемого тестируемым соединением,

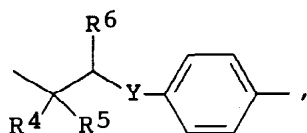
рассчитывали путем деления значения IVPa (повышение IVP, вызываемое карбохолином после введения тестируемого соединения) на значение IVPb (повышение IVP, вызываемое карбохолином непосредственно до введения тестируемого соединения).

Результат тестирования

Обработка	Процент ингибирования повышения IVP
Тестируемое соединение (1) (0,32 мг/кг)	78

Предпочтительными вариантами целевого соединения [I] являются следующие:

-X- является



в которой -Y- означает связь, -O-, -NH- или -CH₂, и

R⁴, R⁵ и R⁶, каждый, независимо, означает водород, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил) или гидроксизалкил (более предпочтительно гидроксизалкил).

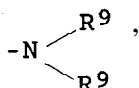
Более предпочтительными вариантами целевого соединения [I] являются следующие:

R¹ означает водород, галоген (более предпочтительно фтор или хлор), нитро или

R² означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно метил),

R³ означает водород,

R⁷ означает водород, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно изопропил или изобутил), цикло(низший)алкил (более предпочтительно цикло(C₃-C₆)алкил, наиболее предпочтительно циклопентил), -Z-R⁹ или



в которой -Z- является -O-, -S-, -SO- или -SO₂-, и

каждый R⁹ независимо означает водород, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно пропил, изопропил или изобутил) или цикло(низший)алкил (более предпочтительно цикло(C₃-C₆)алкил, наиболее предпочтительно циклопентил, циклогексил или циклогептил), и

R⁸ является -D-E-R¹⁰, где -D- является -CONHSO₂- или -SO₂NHCO-,

E означает связь или низший алкилен (более предпочтительно C₁-C₄ алкилен, наиболее предпочтительно метилен, этилен, триметилен, 3,3-диметилтриметилен или тетраметилен), и

R¹⁰ означает галоген, циано, карбокси, низший алкоксикарбонил (более предпочтительно C₁-C₄ алкоксикарбонил, наиболее предпочтительно

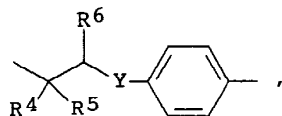
метоксикарбонил), карбамоил, пиридил, -O-R¹¹ или , в которой каждый R¹¹

независимо означает водород, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно метил или этил), низший алканойл (более предпочтительно

C₁-C₄ алканоил, наиболее предпочтительно ацетил) или низший алкоксикарбонил (более предпочтительно C₁-C₄ алкоксикарбонил, наиболее предпочтительно трет-бутоксикарбонил).

Кроме того, предпочтительными вариантами соединения [I] являются следующие:

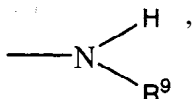
-X- является



в которой -Y- является связью, -O-, -NH- или -CH₂-, и

R⁴, R⁵ и R⁶, каждый, означает водород,

R⁷ означает низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно изопропил или изобутил), цикло(низший)алкил (более предпочтительно цикло(C₃-C₆) алкил, наиболее предпочтительно цикlopентил), -Z-R⁹ или

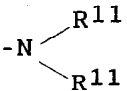


в которой -Z- является -O- или -S-, и

каждый R⁹ независимо означает низший алкил или цикло(низший)алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно пропил, изопропил или изобутил) или цикло(низший)алкил (более предпочтительно цикло(C₃-C₆) алкил, наиболее предпочтительно цикlopентил, циклогексил или циклогептил), и

R⁸ является -D-E-R¹⁰, где -D- является -CONHSO₂- или -SO₂NHCO-,

E означает связь или низший алкилен (более предпочтительно C₁-C₄ алкилен, наиболее предпочтительно метилен, этилен, триметилен, 3,3-диметилтриметилен или тетраметилен), и

R¹⁰ означает циано, карбокси, карбамоил, пиридил, -O-R¹¹ или , в которой

каждый R¹¹ независимо означает водород, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄ алкил, наиболее предпочтительно метил или этил).

Следующий раздел, в котором описывают получение и примеры, приведен с целью иллюстрации данного изобретения. В тексте вышеупомянутую группу “карбамоил” соотносят с группой “аминокарбонил”.

Использованы следующие сокращения в данных ЯМР:

s - с, m - м, t - т, d - д, br - ушир., Hz - Гц

Получение 1

К раствору трет-бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[3'-(изопропокси)-4'-[[метилсульфонил)амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (65 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (4N, 4 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при этой же температуре в течение 2,5 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-изопропокси-N-(метилсульфонил)-4-бифенилкарбоксамида (38 мг).

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=5,7 Hz), 3,06-3,25 (6H, m), 3,38 (3H, s), 4,97-5,00 (2H, m), 6,23 (1H, br s), 7,28-7,48 (9H, m), 7,72-7,79 (3H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 497 (M+H)⁺

Пример 1

Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 1.

(1) Гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,36 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,81-1,95 (2H, m), 2,99-2,73 (6H, m), 3,47-3,58 (4H, m), 4,75 (1H, t, J=5,0 Hz), 4,91-5,05 (2H, m), 6,24 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,31-7,43 (9H, m), 7,68-7,76 (3H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 541 (M+H)⁺

(2) Гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,25 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,02-3,27 (6H, m), 3,49-3,58 (4H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 4,76 (1H, br s), 4,95-5,04 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=4 Hz), 7,31-7,42 (7H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,70-7,74 (3H, m), 8,92 (1H, br s), 9,26 (1H, br s), 12,14 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 555 (M-H)⁻

(3) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,34-2,01 (12H, m), 2,99-3,27 (6H, m), 3,46-3,59 (4H, m), 4,71-4,84 (2H, m), 4,94-5,04 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,32-7,43 (9H, m), 7,71-7,75 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 579 (M-H)⁻

(4) Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,35-2,02 (12H, m), 3,05-3,39 (6H, m), 3,48-3,60 (4H, m), 4,75-4,87 (1H, m), 5,27-5,35 (1H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,71-7,75 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J=5,5, 8,5 Hz), 8,49 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,83-8,91 (2H, m), 9,30 (1H, br s), 9,41 (1H, br s), 11,18 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 580 (M-H)⁻

(5) Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-N-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,31-2,04 (10H, m), 3,04-3,50 (6H, m), 3,23 (3H, s), 3,72-3,84 (4H, m), 4,78-4,89 (1H, m), 5,27-5,37 (1H, m), 7,34-7,45 (4H, m), 7,68-7,79 (3H, m), 8,00 (1H, dd, J=5,5, 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,83-8,92 (2H, m), 9,33 (1H, br s), 9,45 (1H, br s), 11,19 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 580 (M-H)⁻

(6) Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,30-2,01 (10H, m), 3,02-3,49 (6H, m), 3,67 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,84 (2H, t, J=5,8 Hz), 4,75-4,89 (1H, m), 5,26-5,37 (1H, m), 7,32-7,45 (4H, m), 7,69-7,82 (3H, m), 7,97 (1H, d, J=5,4 Hz), 8,5 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,82-8,93 (2H, m), 9,31 (1H, br s), 9,43 (1H, br s), 11,1 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 566 (M-H)⁻

(7) Дигидрохлорид N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=6 Hz), 1,81-1,96 (2H, m), 3,03-3,6 (8H, m), 4,91-5,03 (1H, m), 5,25-5,34 (1H, m), 7,32-7,44 (4H, m), 7,68-7,77 (3H, m), 7,96 (1H, dd, J=5,6, 8 Hz), 8,46 (1H, d, J=8 Hz), 8,8-8,89 (2H, m), 9,26 (1H, br s), 9,37 (1H, br s), 11,22 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 540 (M-H)⁻

(8) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-

гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,31-2,03 (10H, m), 3,00-3,29 (6H, m), 3,66 (2H, t, J=6 Hz), 3,79-3,87 (2H, m), 4,76-4,87 (1H, m), 4,95-5,11 (2H, m), 6,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,31-7,44 (9H, m), 7,69-7,81 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 565 (M-H)⁻

Получение 2

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 2.

(1) Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклопептилокси)-4-бифенилкарбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 589 (M+H)⁺

(2) Метил 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 549 (M+H)⁺, 571 (M+Na)⁺

Получение 3

К раствору метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклопептилокси)-4-бифенилкарбоксилата (813 мг) в метаноле (8,1 мл) и тетрагидрофуране (2,4 мл) добавляли 1N раствор гидроксида натрия (4,14 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию гасили путем добавления 1N раствора хлористоводородной кислоты (4,14 мл), и растворитель удаляли путем упаривания. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат) с получением 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклопептилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоты (575 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 573 (M-H)⁻

Получение 4

К раствору 4-бром-2-циклопентилбензойной кислоты (4,05 г) в N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (2,68 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 4 часов. К смеси добавляли 3-(аминосульфони)пропилацетат (3,0 г) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецен-7-ен (2,7 мл), и смесь перемешивали при 120°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили путем добавления 1N раствора хлористоводородной кислоты (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл × 2) и насыщенным раствором соли (100 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрование с последующим упариванием привело к твердому веществу желтого цвета (6,77 г), которое подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат) с получением 3-[[[4-бром-2-циклопентилбензоил]амино]сульфонил]пропилацетата (5,20 г) в виде твердого вещества белого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 430, 432 (M-H)⁻

Получение 5

Смесь 3-[[[4-бром-2-циклопентилбензоил]амино]сульфонил]пропилацетата (5,17 г), бис(пинаколато)диборона (3,34 г), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1, 977 мг), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (331 мг), ацетата калия (4,70 г) и 1,4-диоксана (52 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили путем добавления 0,5N раствора хлористоводородной кислоты (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой

отделяли и промывали водой (100 мл) и 10% раствором хлорида натрия (100 мл). К органическому слою добавляли воду (100 мл), ацетат аммония (4,15 г) и периодат натрия (8,95 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимые твердые частицы отфильтровывали и промывали этилацетатом, и органический слой отделяли. Органический слой промывали 0,5N раствором хлористоводородной кислоты (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрацию с последующим упариванием привело к твердому веществу коричневого цвета (6,62 г), которое подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь этилацетат/метанол) с получением [4-[[[3-(ацетилокси)пропил]сульфонил]амино]карбонил]-3-циклопентилфенил]бороновой кислоты (3,34 г) в виде твердого вещества коричневого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 396 (M-H)⁻

Получение 6

[4-[[[3-(Ацетилокси)пропил]сульфонил]амино]карбонил]-3-циклопентилфенил] бороновую кислоту (3,28 г) растворяли в 2,5N хлористом водороде в метаноле (20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Растворитель удаляли упариванием с получением [3-циклопентил-4-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]фенил]бороновой кислоты (3,16 г) в виде твердого вещества коричневого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 354 (M-H)⁻

Получение 7

Смесь 2-бромэтанола (7,0 г) и тиоцианата калия (5,4 г) в метаноле (40 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов. После удаления осадка фильтрованием фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси хлороформ/метанол (5/1). Осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением тиоцианата (4,4 г). К смеси тиоцианата в смеси пиридин (4,8 мл)/дихлорметан (20 мл) добавляли уксусный ангидрид (5,3 мл) в дихлорметане (5 мл) при 5°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали водой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 2-тиоцианатоэтилацетата (5,6 г).

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,06 (3H, s), 3,36 (2H, t, J=5,8 Hz), 4,32 (2H, t, J=5,8 Hz)

Получение 8

Раствор 2-тиоцианатоэтилацетата (5,6 г) в воде (20 мл) барботировали газообразным хлором в течение 20 минут при охлаждении льдом с перемешиванием с последующим экстрагированием дихлорметаном. После того как экстракт был высушен над сульфатом натрия растворитель упаривали при пониженном давлении с получением сульфонилхлорида (6,0 г, бесцветное масло). Сульфонилхлорид растворяли в дихлорметане (60 мл), и раствор барботировали газообразным аммиаком в течение 1 часа при охлаждении льдом. Осадок отфильтровывали, и фильтрат промывали водой, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ/метанол = от 92/8 до 90/10) с получением 2-(аминосульфонил)этилацетата (385 мг).

ЯМР (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,11 (3H, s), 3,47 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,54 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,10 (2H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 166 (M-H)⁻

Получение 9

Смесь [(2-бромэтокси)метил]бензола (6,0 г) и сульфата натрия (3,9 г) в воде (12 мл) и этаноле (36 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь подкисляли с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты при охлаждении льдом. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток
 5 суспендировали в смеси дихлорметан/метанол (4/1) и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат упаривали с получением 2-(бензилокси)этансульфокислоты (4,5 г).

(-)ESI-МС (m/z): 215 (M-H)⁻

Получение 10

10 К 2-(бензилокси)этансульфокислоте (4,0 г) добавляли тионилхлорид (13,5 мл) по каплям при температуре окружающей среды в течение 15 минут, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. К смеси по каплям добавляли N,N-диметилформамид (0,072 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 минут и кипятили с
 15 обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали при пониженном давлении с получением 2-(бензилокси)этансульфонилхлорида (4,1 г).

ЯМР (200 MHz, CDCl₃, δ): 3,92-4,08 (4H, m), 4,60 (2H, s), 7,32-7,39 (5H, m)

Получение 11

20 К 28% гидроксиду аммония (10 мл) по каплям добавляли 2-(бензилокси)этансульфонилхлорид (4,1 г) в дихлорметане (10 мл) в течение 10 минут при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали смесью
 25 дихлорметан/метанол (5/1). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 50/50) с получением 2-(бензилокси)этансульфонамида (1,6 г).

30 ЯМР (200 MHz, CDCl₃, δ): 3,39 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,96 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,57 (2H, s), 4,84 (2H, br s), 7,30-7,42 (5H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 238 (M+Na)⁺

Получение 12

Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 4.

35 (1) 3-[[[4-Бром-2-(циклогексилокси)бензоил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 460 (M-H)⁻

(2) N-[[2-(Бензилокси)этил]сульфонил]-4-бром-2-(циклогексилокси)бензамид

(-)ESI-МС (m/z): 494 (M-H)⁻

40 (3) 3-[[[4-Бром-2-изопропоксибензоил]амино]сульфонил]пропилацетат

(+)ESI-МС (m/z): 444 (M+Na)⁺

Получение 13

Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 5.

45 (1) [4-[[[3-(Ацетилокси)пропил]сульфонил]амино]карбонил]-3-(циклогексилокси)фенил]бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 450 (M+Na)⁺

(2) [4-[[[2-(Бензилокси)этил]сульфонил]амино]карбонил]-3-(циклогексилокси)фенил]бороновая кислота

50 (+)ESI-МС (m/z): 484 (M+Na)⁺

(3) [4-[[[3-(Ацетилокси)пропил]сульфонил]амино]карбонил]-3-изопропоксифенил]бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 410 (M+Na)⁺

(4) [4-[[[3-(Ацетилокси)пропил]сульфонил]амино]карбонил]-3-изобутилфенил]
бороновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 384 (M-H)⁻

Получение 14

5 Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 6.

(1) [3-(Циклогексилокси)-4-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]фенил]
бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 450 (M+Na)⁺

10 (2) [4-[[[(3-Гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3-изопропоксифенил]
бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 368 (M+Na)⁺

(3) [4-[[[(3-Гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3-изобутилфенил]
бороновая кислота

15 (-)ESI-МС (m/z): 342 (M-H)⁻

Получение 15

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 15.

(1) Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(1S,2R)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]
20 амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 610 (M+Na)⁺

(2) Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-
илокси)этил]амино]этил]-3-циклопентил-4-бифенилкарбоксилат

25 (+)ESI-МС (m/z): 650 (M+Na)⁺

(3) трет-Бутил [2-[4'-(аминосульфонил)-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил]
[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 701 (M+Na)⁺

Получение 16

30 Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 3.

(1) 4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(1S,2R)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]амино]
этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 610 (M+Na)⁺

35 (2) 4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-
илокси)этил]амино]этил]-3-циклопентил-4-бифенилкарбоновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 612 (M-H)⁻

(3) 4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-
40 3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 568, 570 (M-H)⁻

(4) 4'-[3-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]
пропил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 533 (M-H)⁻

45 Получение 17

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 26.

Метил 4'-[2-[(трет-бутилоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]
этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксилат

50 (+)ESI-МС (m/z): 606 (M+Na)⁺

Получение 18

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 11.

3-[[[(4-Бром-2-изобутилбензоил)амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 418, 420 (M-H)⁻

Получение 19

Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 7.

(1) Метил 3-тиоцианатопропаноат

(+)ESI-МС (m/z): 168 (M+Na)⁺

(2) 4-гидроксипропилтиоцианат

ЯМР (200 МГц, CDCl₃, δ): 1,69-1,79 (2H, m), 1,9-2,03 (2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 4,00 (1H, s)

(3) 4-Тиоцианатобутилацетат

ЯМР (200 МГц, CDCl₃, δ): 1,77-2,07 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=7 Hz), 4,12 (2H, t, J=6,1 Hz)

Получение 20

Метил 3-тиоцианатопропаноат (2,00 г) растворяли в воде (20 мл) и охлаждали до 0°C. Газообразный хлор впускали в раствор в течение 1 часа при той же температуре. Реакционную смесь выливали в смесь охлажденной воды и диэтилового эфира, и водный слой отделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Упаривание растворителя привело к метил 3-(хлорсульфонил)пропаноату (2,31 г).

ЯМР (200 МГц, CDCl₃, δ): 3,06 (2H, t, J=8 Hz), 3,79 (3H, s), 4,01 (2H, d, J=8 Hz)

Получение 21

Метил 3-(хлорсульфонил)пропаноат (2,31 г) растворяли в дихлорметане (1,85 мл) и тетрагидрофуране (4,60 мл) и охлаждали до -10°C. Газообразный аммиак пропускали в раствор в течение 1,5 часов при той же температуре. После фильтрования через целит реакционную смесь упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя хлороформом и метанолом с получением метил 3-(аминосульфони)пропаноата (1,80 г).

ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 2,90 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,48 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,74 (3H, s), 4,94 (2H, br s)

(+)ESI-МС (m/z): 190 (M+Na)⁺

Получение 22

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 20.

4-(Хлорсульфонил)бутилацетат

ЯМР (200 МГц, CDCl₃, δ): 1,79-1,93 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,07-2,23 (2H, m), 3,72 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,14 (2H, t, J=6,1 Hz)

Получение 23

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 21.

4-(Аминосульфони)бутилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 194 (M-H)⁻

Получение 24

К гидроксиду аммония (28%, 80 мл) добавляли по каплям раствор 4-бром-2-фторбензолсульфонилхлорида (10 г) в дихлорметане (80 мл) в течение 1 часа при температуре приблизительно 0°C. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение еще 2 часов при той же температуре. Фазы разделяли. Водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 4-бром-2-фторбензолсульфонамида (8,0 г).

(+)ESI-МС (m/z): 276 (M+Na)⁺

Получение 25

К суспензии гидрида натрия (60%, 0,65 г) в N,N-диметилформамиде (22 мл) добавляли раствор циклогексанола (2,7 мл) в N,N-диметилформамиде (6 мл) в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Раствор 4-бром-2-фторбензолсульфонамида (3 г) в N,N-диметилформамиде (13 мл) добавляли по каплям в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и при 60°C в течение 2 часов. Суспензию выливали в смесь льда (35 мл) и водного раствора хлористоводородной кислоты (1N, 35 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, осадок собирали и промывали водой и гексаном. Осадок сушили при пониженном давлении с получением 4-бром-2-(циклогексилокси)бензолсульфонамида (3,6 г).

(+)ESI-МС (m/z): 356 (M+Na)⁺

Получение 26

К раствору 4-бром-2-(циклогексилокси)бензолсульфонамида (3,6 г) в 1,4-диоксане (35 мл) добавляли бис(пинаколат)диборон (3,0 г), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (528 мг) и ацетат калия (3,16 г), и смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в насыщенный раствор соли и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка (6,4 г). К смеси указанного выше остатка в этилацетате (50 мл) и воде (50 мл) добавляли ацетат аммония (1,8 г) и периодат натрия (5,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали, и осадок промывали смесью этилацетат/метанол (9/1). Фильтрат промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (0,5N) и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ/метанол = 95/5) с получением [4-(аминосulфонил)-3-(циклогексилокси)фенил]бороновой кислоты (2,5 г).

(+)ESI-МС (m/z): 322 (M+Na)⁺

Пример 2

Смесь трет-бутил [2-(4-бромфенил)этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил] карбамата (250 мг), [4-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3-изопропоксифенил]бороновой кислоты (228 мг), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1:1, 67,3 мг), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (45,7 мг), N,N-диметилформамида (5 мл) и 2N раствора карбоната натрия (1,32 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили путем добавления 1N раствора хлористоводородной кислоты (2,64 мл), и реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл × 2) и насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрация с последующим упариванием привело к веществу в виде пены коричневого цвета, которое подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат) с получением трет-бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]этил]карбамата (236 мг) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 673 (M-H)⁻

Пример 3

К раствору трет-бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]этил] карбамата (231 мг) в 1,4-диоксане (2,3 мл) добавляли 4N хлористый водород в 1,4-диоксане (2,3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Осадки собирали фильтрованием, промывали 1,4-диоксаном и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамид (158 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,33 (6H, d, J=6,2 Hz), 1,85-1,92 (2H, m), 3,01-3,12 (3H, m), 3,19-3,27 (3H, m), 3,49-3,55 (4H, m), 4,74 (1H, t, J=5,1 Hz), 4,92-5,04 (2H, m), 6,37 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,34-7,49 (8H, m), 7,70 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,06 (2H, br), 11,2 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 573 (M-H)⁻

Пример 4

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 2.

(1) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]окси]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 655 (M-H)⁻

(2) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 695 (M-H)⁻

(3) трет-Бутил [2-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 665 (M-H)⁻

(4) трет-Бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]окси]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 689 (M-H)⁻

(5) трет-Бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 699 (M-H)⁻

(6) 3-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил][(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этокс]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 772 (M-H)⁻

(7) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 724 (M-H)⁻

(8) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изобутил-4-бифенилил]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 682 (M-H)⁻

(9) трет-Бутил [2-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 694 (M-H)⁻

(10) трет-Бутил [2-[4'-[[[2-(бензилокси)этил]сульфонил]амино]карбонил]-3'-

(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(11) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 740 (M-H)⁻

(12) трет-Бутил [2-[3'-(циклопентил)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 710 (M-H)⁻

(13) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 724 (M-H)⁻

(14) Гидрохлорид 4'-[2-[(1S,2R)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,97 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,26 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,7-2,0 (2H m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,3-3,7 (6H, m), 4,74 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,13 (1H, m), 7,1-7,5 (9H, m), 7,6-7,9 (3H, m)

ESI-МС (m/z): 555 (M+H)

(15) Дигидрохлорид N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-пропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,01 (3H, t, J=6,2 Hz), 1,7-2,0 (4H, m), 2,8-4,2 (12H, m), 5,24 (1H, m), 7,1-7,4 (4H, m), 7,5-8,0 (4H, m), 8,36 (1H, m), 8,7-9,0 (2H, m)

ESI-МС (m/z): 542 (M+H)

(16) [3-[3'-(Циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 693 (M-H)⁻

(17) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][3-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]пропил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 653 (M-H)⁻

(18) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][3-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изобутил-4-бифенилил]пропил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 651 (M-H)⁻

(19) трет-Бутил [3-[3'-(циклопентил)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 663 (M-H)⁻

(20) трет-Бутил [3-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 738 (M-H)⁻

(21) трет-Бутил [3-[3'-(циклопентил)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 708 (M-H)⁻

(22) трет-Бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][3-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]пропил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 687, 688, 689 (M-H)⁻

(23) трет-Бутил [3-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]

карбонил]-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 694 (M-H)⁻

Пример 5

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 3.

(1) Гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=5,9 Hz), 1,85-1,92 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J=10,6, 12,4 Hz), 3,27 (1H, dd, J=1,8, 12,4 Hz), 3,44-3,57 (6H, m), 4,35-4,44 (2H, m), 4,75 (1H, t, J=5,1 Hz), 4,94-5,06 (2H, m), 6,23 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,31-7,44 (7H, m), 7,71 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,21 (2H, br), 11,0 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 555 (M-H)⁻

(2) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,30-1,63 (6H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J=10,6, 12,4 Hz), 3,27 (1H, dd, J=2,2, 12,4 Hz), 3,44-3,58 (6H, m), 4,35-4,43 (2H, m), 4,74 (1H, t, J=5,1 Hz), 4,79-4,85 (1H, m), 5,01-5,05 (1H, m), 6,22 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,31-7,43 (7H, m), 7,74 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,8 Hz), 9,20 (2H, br), 11,0 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 595 (M-H)⁻

(3) Гидрохлорид 3-циклопентил-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,60-1,71 (4H, m), 1,77-1,91 (4H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,44-3,47 (2H, m), 3,51-3,57 (4H, m), 4,34-4,42 (2H, m), 4,78 (1H, br), 5,01-5,05 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,11 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,31-7,46 (6H, m), 7,53 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,06 (1H, br), 9,21 (1H, br), 12,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 565 (M-H)⁻

(4) Гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=6,2 Hz), 1,84-1,92 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J=10,3, 12,4 Hz), 3,28-3,31 (1H, m), 3,44 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,49-3,57 (4H, m), 4,34-4,42 (2H, m), 4,74 (1H, t, J=5,1 Hz), 4,94-5,07 (2H, m), 6,36 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,33-7,49 (6H, m), 7,71 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,12 (2H, br), 11,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 589 (M-H)⁻

(5) Гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-3-циклопентил-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,60-1,70 (4H, m), 1,77-1,91 (4H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J=10,6, 12,4 Hz), 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,51-3,57 (4H, m), 4,32-4,41 (2H, m), 4,76 (1H, t, J=4,8 Hz), 5,02-5,06 (1H, m), 6,35 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,10 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,37-7,54 (6H, m), 7,62 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,8 Hz), 9,04 (2H, br), 12,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 599 (M-H)⁻

(6) Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этокси]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,31-1,63 (6H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 3,23-3,58 (8H, m), 4,36-4,44 (2H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 5,27 (1H, dd, J=2,9, 9,5 Hz), 6,68 (1H, br), 7,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,40 (1H, d, J=1,5

Hz), 7,74 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J=5,5, 8,1 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,78 (1H, dd, J=1,5, 5,5 Hz), 8,84 (1H, d, J=1,5 Hz), 9,23 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 596 (M-H)⁻

(7) Дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,30-1,63 (6H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 1,84-1,98 (4H, m), 3,00-3,12 (3H, m), 3,16-3,26 (3H, m), 4,49-3,58 (4H, m), 3,73 (1H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 4,97-4,99 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7,22-7,24 (2H, m), 7,34-7,43 (6H, m), 7,72-7,74 (3H, m), 8,89 (1H, br s), 9,20 (1H, br s), 9,57 (3H, br), 11,2 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-H)⁻

(8) Дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изобутил-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,87 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,79-1,91 (3H, m), 2,73 (1H, d, J=7,0 Hz), 3,00-3,12 (3H, m), 3,16-3,26 (3H, m), 3,51-3,57 (4H, m), 4,94 (1H, dd, J=2,2, 9,9 Hz), 6,25 (1H, br), 7,22 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,53-7,61 (3H, m), 7,70 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,88 (1H, br), 9,17 (1H, br), 9,48 (3H, br), 12,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 552 (M-H)⁻

(9) Дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-циклопентил-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,60-1,71 (4H, m), 1,76-1,91 (4H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 3,0-3,34 (7H, m), 3,51-3,58 (4H, m), 4,96-4,99 (1H, m), 6,25 (1H, br), 7,22 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,37-7,48 (5H, m), 7,56 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,64 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,89 (1H, br), 9,18 (1H, br), 9,51 (3H, br), 12,2 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 564 (M-H)⁻

(10) Дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,31-1,63 (6H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 3,00-3,27 (6H, m), 3,65-3,85 (4H, m), 6,27 (1H, br), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,95 (1H, br), 9,31 (1H, br), 9,86 (3H, br), 11,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 580 (M-H)⁻

(11) Дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,31-1,63 (6H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 3,04-3,30 (4H, m), 3,49-3,58 (4H, m), 4,35-4,44 (2H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 5,04 (1H, dd, J=2,2, 10,3 Hz), 6,27 (1H, br), 7,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,41 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,4 Hz), 9,03 (1H, br), 9,31 (1H, br), 9,79 (3H, br), 11,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 610 (M-H)⁻

(12) Дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-3-циклопентил-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,60-1,71 (4H, m), 1,76-1,91 (4H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 3,05-3,35 (5H, m), 3,51-3,58 (4H, m), 4,33-4,42 (2H, m), 5,02 (1H, dd, J=2,2, 10,3 Hz), 6,25 (1H, br), 7,11 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,42-7,46 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,99 (1H, br), 9,23 (1H, br), 9,54 (3H, br), 12,1 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 580 (M-H)⁻

(13) Дигидрохлорид 4'-[2-[[2-(2R)-2-(3-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,30-1,63 (7H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,95-3,28 (6H, m), 3,49-3,56 (4H, m), 4,81 (1H, heptuplet, J=4,0 Hz), 5,04 (1H, dd, J=2,2, 10,3 Hz), 6,38 (1H, br), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,28-7,46 (7H, m), 7,72-7,74 (3H, m), 8,97 (1H, br), 9,38 (1H, br), 9,88 (3H, br), 11,2 (1H, br)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-H)⁻

(14) Дигидрохлорид 3-(циклогептилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[2-(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,43-1,61 (6H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,76-1,91 (4H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 3,04-3,42 (4H, m), 3,49-3,56 (4H, m), 4,93-4,98 (1H, m), 5,25 (1H, dd, J=2,9, 9,2 Hz), 6,72 (1H, br), 7,34-7,36 (2H, m), 7,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,72 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,90 (1H, dd, J=5,5, 8,1 Hz), 8,38 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,80 (1H, dd, J=1,5, 5,5 Hz), 8,86 (1H, d, J=1,5 Hz), 9,16 (1H, br), 9,31 (1H, br), 11,2 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-H)⁻

(15) Гидрохлорид 4'-[2-[[2-(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,24-2,02 (8H, m), 3,02-3,54 (6H, m), 3,67 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,84 (2H, t, J=5,8 Hz), 4,76-4,87 (1H, m), 5,08-5,16 (1H, m), 6,48 (1H, br s), 7,32-7,44 (4H, m), 7,57 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,67-7,80 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J=2,3, 8,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,07 (1H, br s), 9,31 (1H, br s), 11,10 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 600 (M-H)⁻

(16) Гидрохлорид 4'-[2-[[2-(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изобутоксид-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,04 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,80-1,94 (2H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,99-3,30 (6H, m), 3,46-3,59 (4H, m), 4,03 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,74 (1H, t, J=5,0 Hz), 4,96-5,05 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,30-7,41 (9H, m), 7,67-7,77 (3H, m), 9,16 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 553 (M-H)⁻

(17) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[[1S,2R)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 0,97 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,33-2,02 (10H, m), 3,07-3,50 (5H, m), 3,66 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,79-3,88 (2H, m), 4,76-4,88 (1H, m), 4,99-5,11 (1H, m), 5,22 (1H, br s), 6,15 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,29-7,45 (9H, m), 7,71-7,81 (3H, m), 8,97 (2H, br s), 11,10 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 579 (M-H)⁻

(18) Гидрохлорид 3-циклопентил-4'-[2-[[2-(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,59-2,10 (10H, m), 2,99-3,30 (7H, m), 3,18-3,61 (4H, m), 4,73-4,81 (1H, m), 4,95-5,04 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,32-7,58 (9H, m), 7,64-7,71 (3H, m), 8,91 (1H, br s), 9,24 (1H, br s), 12,15 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 549 (M-H)⁻

(19) Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(этиламино)сульфонил]-4'-[2-[[2-(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,09 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,29-1,81 (7H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,94-3,46 (8H, m), 4,77-4,90 (1H, m), 5,25-5,34 (1H, m), 7,34-7,42 (4H, m), 7,71-7,80 (3H, m), 7,90-7,99 (2H, m), 8,46 (1H, d, J=8 Hz), 8,82-8,89 (2H, m), 9,25 (1H, br s), 9,40 (1H, br s), 10,90 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 565 (M-H)⁻

(20) Дигидрохлорид 3-(циклогексиламино)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,26-1,89 (12H, m), 3,00-3,71 (9H, m), 4,35-4,43 (2H, m), 5,03 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,94 (1H s), 7,10 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,25-7,49 (5H, m), 7,70 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,5 Hz), 9,00 (1H, br s), 9,26 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-H)⁻

(21) Гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,25 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,11-3,72 (9H, m), 4,32-4,45 (2H, m), 4,75 (1H, br s), 5,03 (1H, d, J=10 Hz), 6,22 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,31-7,43 (5H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 7,71-7,75 (3H, m), 9,00 (1H, br s), 9,26 (1H, br s), 12,11 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 571 (M-H)⁻

(22) Гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,25 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 2,96-3,27 (6H, m), 3,50-3,72 (5H, m), 4,75 (1H, br s), 4,99 (1H, d, J=10 Hz), 6,35 (1H, d, J=4 Hz), 7,34-7,52 (6H, m), 7,54-7,67 (2H, m), 7,67-7,81 (3H, m), 8,87 (1H, br s), 8,98 (1H, br s), 12,13 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 589, 591 (M-H)⁻

(23) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,28-1,65 (6H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,83-2,11 (6H, m), 2,72 (2H, t, J=7,60 Hz), 2,94-3,04 (3H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,47-3,59 (4H, m), 4,74 (1H, t, J=4,8 Hz), 4,77-4,85 (1H, m), 4,93-5,0 (1H, m), 6,18 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,23-7,44 (9H, m), 7,67-7,76 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 593 (M-H)⁻

(24) Гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,83-1,93 (2H, m), 1,95-2,09 (2H, m), 2,72 (2H, t, J=8,0 Hz), 2,93-3,05 (3H, m), 3,10-3,19 (1H, m), 3,47-3,60 (4H, m), 4,75 (1H, t, J=5,20 Hz), 4,91-5,03 (2H, m), 6,18 (1H, d, J=4 Hz), 7,29-7,44 (9H, m), 7,67-7,73 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 553 (M-H)⁻

(25) Гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изобутил-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МНз, DMSO-d₆, δ): 0,87 (6H, d, J=6,4 Hz), 1,79-1,93 (3H, m), 1,95-2,08 (2H, m), 2,65-2,77 (4H, m), 2,93-3,04 (3H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,47-3,59 (4H, m), 4,70-4,82 (1H, m), 4,91-5,01 (1H, m), 6,14-6,21 (1H, m), 7,27-7,43 (7H, m), 7,50-7,69 (5H, m), 12,11 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 551 (M-H)⁻

(26) Гидрохлорид 3-циклопентил-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,52-2,20 (12H, m), 2,71 (2H, t, J=7,53 Hz), 2,87-3,29 (5H, m), 3,45-3,66 (4H, m), 4,69-4,86 (1H, m), 4,89-5,05 (1H, m), 6,18 (1H, d, J=4,02 Hz), 7,25-7,70 (12H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 563 (M-H)⁻

(27) Дигидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,28-1,64 (6H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,82-2,11 (6H, m), 2,72 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,89-3,19 (4H, m), 4,76-4,86 (1H, m), 4,95-5,04 (1H, m), 7,23-7,50 (8H, m), 7,65-7,78 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 608 (M-H)⁻

(28) Дигидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-циклопентил-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,41-1,71 (4H, m), 1,75-1,93 (4H, m), 1,96-2,10 (4H, m), 2,71 (2H, t, J=7,32 Hz), 2,92-3,04 (3H, m), 3,07-3,19 (1H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 3,49-3,60 (4H, m), 4,95-5,01 (1H, m), 7,23-7,58 (8H, m), 7,60-7,71 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 578 (M-H)⁻

(29) Гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=5,9 Hz), 1,84-1,93 (2H, m), 1,95-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,91-3,07 (3H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 3,49-3,58 (4H, m), 4,92-5,03 (2H, m), 6,33 (1H, br s), 7,32-7,52 (8H, m), 7,68-7,73 (3H, m), 11,21 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 587 (M-H)⁻

(30) Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,28-1,65 (6H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,81-2,13 (6H, m), 2,73 (2H, t, J=7,68 Hz), 2,90-3,05 (2H, m), 3,10-3,23 (1H, m), 3,27-3,38 (1H, m), 3,47-3,60 (4H, m), 4,76-4,86 (1H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,32-7,44 (4H, m), 7,67-7,76 (3H, m), 7,91-7,98 (1H, m), 8,44 (1H, d, J=8,05 Hz), 8,79-8,89 (2H, m), 11,2 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-H)⁻

(31) Дигидрохлорид N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изобутоксид-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,04 (6H, d, J=7 Hz), 1,83-1,91 (2H, m), 1,99-2,13 (3H, m), 2,73 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,95-3,03 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,28-3,37 (1H, m), 3,47-3,58 (4H, m), 4,03 (2H, d, J=6,2 Hz), 5,23-5,28 (1H, m), 7,33-7,39 (4H, m), 7,67-7,74 (3H, m), 7,91-7,97 (1H, m), 8,43 (1H, d, J=8 Hz), 8,79-8,89 (2H, m), 11,21 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 568 (M-H)⁻

(32) Дигидрохлорид N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,37 (6H, d, J=6 Hz), 1,81-2,11 (4H, m), 2,73 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,9-3,41 (4H, m), 3,46-3,61 (4H, m), 4,91-5,05 (1H, m), 5,19-5,31 (1H, m), 7,31-7,43 (4H, m), 7,66-7,76 (3H, m), 7,89-7,99 (1H, m), 8,44 (1H, d, J=8 Hz), 8,78-8,89 (2H, m), 11,2 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 554 (M-H)⁻

Пример 6

Смесь 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (311 мг), 10% палладия на активированном угле (50% влажности, 62 мг), муравьинокислого аммония (253 мг), метанола (6,2 мл) и воды (6,2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры катализатор удаляли посредством фильтрования и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат) с получением 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этокси]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (156 мг) в

виде твердого вещества белого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 738 (М-Н)⁻

Пример 7

К раствору 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этокс]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (152 мг) в метаноле (1,52 мл) и тетрагидрофуране (0,76 мл) добавляли 1N гидроксид натрия (0,616 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили путем добавления 1N раствора хлористоводородной кислоты (0,616 мл), и растворитель концентрировали в вакууме. Остаточное твердое вещество растворяли в смеси хлороформ/метанол (4/1, 10 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрование с последующим упариванием привело к твердому веществу белого цвета (161 мг), которое подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат) с получением трет-бутил [2-[[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамата (135 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 696 (М-Н)⁻

Пример 8

Смесь трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (234 мг), железного порошка (54 мг), хлорида аммония (8,6 мг), этанола (3,51 мл) и воды (1,17 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 50 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрование с последующим упариванием привело к неочищенному продукту (217 мг), который подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат = от 1/2 до 1/3) с получением трет-бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (136 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 694 (М-Н)⁻

Пример 9

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 8.

(1) трет-Бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изобутил-4-бифенилил]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 652 (М-Н)⁻

(2) трет-Бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 664 (М-Н)⁻

(3) трет-Бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 710 (М-Н)⁻

(4) трет-Бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 680 (М-Н)⁻

(5) трет-Бутил [(2R)-2-(3-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

(6) трет-Бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][3-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]пропил]карбамат
(-)ESI-МС (m/z): 708 (M-H)⁻

(7) трет-Бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][3-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]пропил]карбамат
(-)ESI-МС (m/z): 678 (M-H)⁻

Пример 10

Смесь трет-бутил [2-[4'-[[[2-(бензилокси)этил]сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (215 мг), 10% палладия на активированном угле (50% влажности, 645 мг), муравьинокислого аммония (845 мг), метанола (6,45 мл) и воды (0,65 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры катализатор удаляли фильтрованием и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат) с получением трет-бутил [(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (123 мг) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 680 (M-H)⁻

Пример 11

К раствору 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогептилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоты (457 мг) в N,N-диметилформамиде (4,6 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (155 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли 3-(аминосульфонил)пропилацетат (173 мг) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецен-7-ен (0,143 мл), и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили путем добавления буфера pH 6,86 (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные экстракты промывали буфером pH 6,86 (40 мл × 2) и насыщенным раствором соли (40 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрование с последующим упариванием привело к твердому веществу желтого цвета (486 мг), которое подвергали хроматографии на силикагеле (смесь гексан/этилацетат) с получением 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогептилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (276 мг) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 736 (M-H)⁻

Пример 12

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 7.

трет-Бутил [2-[3'-(циклогептилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 694 (M-H)⁻

Пример 13

К раствору 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоты (180 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 2-(аминосульфонил)этилацетат (205 мг), N,N-диметиламинопиридин (65 мг) и гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (61 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 дней. Смесь

выливали в 0,5N раствор хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ацилсульфонамидного продукта. К раствору указанного продукта в метаноле (3 мл) добавляли 4-метилбензолсульфокислоту (30 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ/метанол = 95/5) с получением трет-бутил [(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (49 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 724 (M+Na)⁺

Пример 14

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 6. трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 668 (M+H)⁺

Пример 15

К раствору трет-бутил [2-(4-бромфенил)этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамата (331 мг) в 1,4-диоксане (3,3 мл) добавляли [4-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3-изопропоксифенил]бороновую кислоту (325 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладий (91 мг) и водный раствор карбоната натрия (2M, 1,4 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат/метанол = 100/3) с получением трет-бутил [2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамата (108 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 664 (M+Na)⁺

Пример 16

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 11.

(1) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изобутоксид-4-бифенилил]этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 677 (M+Na)⁺

(2) трет-Бутил [2-[3'-циклопентил-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 673 (M+Na)⁺

(3) 3-[[[4'-[3-[(трет-Бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изобутоксид-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 710 (M-H)⁻

(4) 3-[[[4'-[3-[(трет-Бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изопропокси-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 696 (M-H)⁻

(5) Метил 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропаноат

(-)ESI-МС (m/z): 707 (M-H)⁻

(6) 4-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]бутилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 735 (M-H)⁻

Пример 17

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 13.

(1) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 689 (M+Na)⁺

(2) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(1S,2R)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 703 (M+Na)⁺

Пример 18

К раствору трет-бутил [2-[4'-(аминосulьфонил)-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]карбамата (188 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]масляную кислоту (146 мг), N,N-диметиламинопиридин (40,6 мг) и гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (149 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 дней. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором бикарбоната натрия, 0,1N раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ацилсульфонамидного продукта. К раствору продукта в метаноле (3 мл) добавляли 4-метилбензолсульфо кислоту (36 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 6/4) с получением трет-бутил [2-[4'-[[[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутаноил]амино]сульфонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамата (117 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 802 (M+Na)⁺

Пример 19

К раствору трет-бутил [2-[4'-[[[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутаноил]амино]сульфонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамата (110 мг) в этилацетате (1 мл) добавляли хлористый водород в этилацетате (4N, 1 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 6 часов. Смесь фильтровали, осадок собирали, и осадок промывали смесью этилацетат/гексан (1:1). Осадок сушили при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 4-амино-N-[[[3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилил]сульфонил]бутанамида (85 мг).

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,25-1,98 (12H, m), 2,36 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,64-2,77 (2H, m), 2,99-3,28 (6H, m), 4,76-4,85 (1H, m), 4,97-5,07 (1H, m), 6,24 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,3-7,43 (9H, m), 7,73 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,98 (2H, br s), 8,98 (1H, br s), 9,41 (1H, br s), 11,94 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 578 (M-H)⁻

Пример 20

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 18. трет-Бутил [2-[4'-[[[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетил]амино]сульфонил]-3'-

(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамата

(+)ESI-МС (m/z): 774 (M+Na)⁺

Пример 21

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 19.

(1) Дигидрохлорид 2-амино-N-[[3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилил]сульфонил]ацетамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,24-1,98 (10H, m), 2,99-3,28 (6H, m), 3,65 (2H, br s), 4,74-4,87 (1H, m), 4,99-5,08 (1H, m), 6,25 (1H, br s), 7,3-7,45 (9H, m), 7,72 (2H, d, J=8,0 Hz) 7,93 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,26 (3H, br s), 8,99 (1H, br s), 9,51 (1H, br s), 12,52 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 550 (M-H)⁻

(2) Гидрохлорид 3-[[[3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропановой кислоты

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,2-2,2 (10H, m), 2,74 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,0-3,4 (6H, m), 3,75 (1H, t, J=7,2 Hz), 4,7-4,85 (1H, m), 4,9-5,0 (1H, m), 6,22 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,3-7,4 (10H, m), 7,72 (2H, dd, J=2,1, 8,1 Hz)

(3) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидрокси-3-метилбутил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,11 (1H, s), 1,12-2,0 (12H, m), 2,98-3,06 (2H, m), 3,15-3,42 (6H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 4,55 (1H, s), 4,75-4,82 (1H, m), 4,91-4,94 (1H, m), 6,21 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,3-7,42 (10H, m), 7,73 (2H, d, J=4,1 Hz)

(-)ESI-МС (m/z): 607 (M-H)⁻

(4) Гидрохлорид N-[(3-амино-3-оксопропил)сульфонил]-3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,38-1,72 (10H, m), 2,3-2,7 (2H, m), 2,6-2,9 (2H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,3-3,5 (4H, m), 4,8-4,9 (1H, m), 4,92-4,96 (1H, m), 6,22 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,03 (1H, s), 7,31-7,41 (8H, m), 7,52 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=11,3 Hz)

(+)ESI-МС (m/z): 594 (M+H)⁺ (свободный)

(5) Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(4-гидроксибутил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,32-2,00 (14H, m), 3,06-3,65 (10H, m), 4,02 (1H, t, J=6,1 Hz), 4,78-4,82 (1H, m), 4,99 (1H, d, J=9,4 Hz), 6,2-6,23 (1H, m), 7,3-7,41 (10H, m), 7,7-7,74 (2H, m), 8,88 (1H, br s), 9,21 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 593 (M-H)⁻

Пример 22

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 2, затем способом, подобным способу примера 3.

Гидрохлорид 4-[(7S)-7-[[[(2R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталенил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]бензамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,4-2,4 (8H, m), 2,7-3,8 (6H, m), 4,11 (1H, m), 5,06 (1H, m), 6,34 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,3-7,5 (6H, m), 7,80 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,02 (2H, d, J=8,0 Hz)

ESI-МС (m/z): 542 (M+H)

Пример 23

К раствору 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоновой кислоты (150 мг) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (64 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли 3-(аминосulфонил)пропилацетат (67 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (55 мкл) и

перемешивали при комнатной температуре, и затем перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в 0,1N хлористоводородную кислоту и этилацетат, и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (72 мг). К раствору продукта (72 мг) в метаноле (2,0 мл) и тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1N, 532 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К смеси добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1N, 532 мкл) и разбавляли этилацетатом. Раствор выливали в воду и этилацетат, и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(изопропилтио)-4-бифенилил]этил]карбамата (49 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 689, 691 (M-H)⁻

Пример 24

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 23. трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[3'-(изопропилтио)-4'-[[[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 655 (M-H)⁻

Пример 25

К раствору трет-бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[3'-(изопропилтио)-4'-[[[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (3,92 г) в этилацетате (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4M, 20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-N-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамид (3,15 г).

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,26 (6H, d, J=6,6 Hz), 3,06-3,28 (6H, m), 3,28 (3H, s), 3,61-3,78 (1H, m), 3,78 (4H, s), 4,97-5,03 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,31-7,42 (7H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,70-7,74 (3H, m), 8,91 (1H, br s), 9,25 (1H, br s), 12,2 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 555 (M-H)⁻

Пример 26

К раствору трет-бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-(4-йодфенокси)этил]карбамата (250 мг) и [3-(циклогексиламино)-4-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]фенил]бороновой кислоты (258 мг) в толуоле (3,0 мл) и этаноле (750 мкл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (29 мг), водный раствор карбоната натрия (2M, 830 мкл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (38 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота и перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 0,5N хлористоводородную кислоту (20 мл) и этилацетат (20 мл), добавляли активированный уголь и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь фильтровали и отделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил [2-[[3'-(циклогексиламино)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]окси]этил][(2R)-2-

гидрокси-2-фенилэтил]карбамата (127 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 694 (M-H)⁻

Пример 27

Следующие соединения были получены способом, подобным способу примера 26.

(1) 3-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-3-(изопропилтио)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 713 (M-H)⁻

(2) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(изопропилтио)-4-бифенилил]окси]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 671 (M-H)⁻

(3) 3-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 755 (M-H)⁻

(4) 3-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(+)ESI-МС (m/z): 763 (M+Na)⁺

Пример 28

Смесь 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (269 мг) в растворе хлористого водорода в метаноле (10%, 2,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток перекристаллизовывали из водного раствора этанола (50%) с получением гидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамид (161 мг).

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,23-2,03 (12H, m), 2,98-3,32 (6H, m), 3,36-3,61 (4H, m), 4,72-4,89 (1H, m), 5,04 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,41 (1H, br s), 7,33-7,48 (8H, m), 7,67-7,82 (3H, m), 8,96 (1H, br s), 9,28 (1H, br s), 11,17 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 613 (M-H)⁻

Пример 29

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 28.

Гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,39-1,94 (12H, m), 3,00-3,27 (6H, m), 3,48-3,59 (4H, m), 4,65-4,88 (2H, m), 5,03 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,36 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,11-7,51 (8H, m), 7,68-7,79 (3H, m), 9,44 (2H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 597 (M-H)⁻

Пример 30

К раствору 3-[[[4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изобутоксикарбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (108 мг) в метаноле (1,08 мл) и тетрагидрофуране (0,324 мл)

добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (0,455 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и значение рН доводили до 6,0 с помощью 0,1N раствора хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (дважды), и экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Фильтрация с последующим упариванием при пониженном давлении привело к трет-бутил [3-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-

изобутокс-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамату (91,1 мг) в виде твердого вещества белого цвета (пена).

(-)ESI-МС (m/z): 668 (M-H)⁻

Пример 31

5 К раствору 3-[[[4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изопропокси-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (221 мг) в метаноле (2,21 мл) и тетрагидрофуране (1,11 мл) добавляли 1N раствор гидроксида натрия (0,950 мл), и смесь перемешивали при
10 комнатной температуре в течение 1 часа. Метанол и тетрагидрофуран удаляли упариванием при пониженном давлении, и к остатку добавляли воду (50 мл). Смесь подкисляли 1N хлористоводородной кислотой (pH=5,4) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Фильтрация с
15 последующим упариванием при пониженном давлении привело к трет-бутил [3-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]пропил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамату (212 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

20 (-)ESI-МС (m/z): 654 (M-H)⁻

Пример 32

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 3. 3-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропионовая кислота
25 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,2-1,8 (10H, m), 1,33 (9H, s), 2,6-2,9 (4H, m), 3,0-3,6 (4H, m), 3,75 (2H t, J=7 Hz), 4,62-4,82 (2H, m), 5,45 (1H, br s), 7,2-7,4 (9H, m), 7,6-7,73 (3H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 695 (M+H)⁺

Пример 33

30 В атмосфере азота метилмагнийхлорид (3,0 М в тетрагидрофуране, 118 мкл) добавляли к раствору метил 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропаноата (50,0 мг) в тетрагидрофуране (1,0 мл) при -78°C, и смесь перемешивали
35 при 0°C в течение 10 минут. Смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и продукты экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидрокси-3-метилбутил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамата (33,8 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 707 (M-H)⁻

Пример 34

45 Метилат натрия (38,1 мг) добавляли к раствору метил 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропаноата (125 мг) в формамиде (2,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 60°C. Продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным
50 раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил [2-[4'-[[[(3-амино-3-оксопропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамата (22,0 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 694 (M+H)⁺

Пример 35

1N Гидроксид натрия (575 мкл) добавляли к раствору 4-[[[4'-[2-[(трет-
 5 бутилоксикарбонил)](2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-
 бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]бутилацетата (212 мг) в метаноле (4,24 мл).
 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали в
 вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением
 трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(4-гидроксибутил)сульфонил]амино]
 10 карбонил]-4-бифенилил]этил]](2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамата (111 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 695 (M+H)⁺

Получение 27

Смесь 3-пиридинсульфокислоты (10,0 г), пятихлористого фосфора (13,1 г) и
 15 хлорокиси фосфора (10,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 3,5 часов. Раствор
 упаривали и разбавляли ацетоном. Раствор упаривали и выливали в воду (200 мл) и
 изопропиловый эфир (400 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным
 раствором соли дважды, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и
 насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Раствор упаривали,
 20 наслаивали гексан (20 мл) и добавляли по каплям хлористый водород в
 этилацетате (4N, 20 мл) с перемешиванием. Образовавшееся твердое вещество
 собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 3-
 пиридинсульфонилхлорида (9,49 г).

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,12 (1H, dd, J=5,8 Hz), 8,72 (1H, dd, J=1,8, 3 Hz), 8,95
 25 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,99 (1H, d, J=1 Hz), 14,25 (1H, br s)

Получение 28

К суспензии гидрохлорида 3-пиридинсульфонилхлорида (5,00 г) в ацетоне (8,5 мл)
 добавляли по каплям водный раствор аммиака (28%, 8,5 мл) при 0°C и перемешивали
 30 при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор упаривали и выливали в воду
 (приблизительно 10 мл), этилацетат (100 мл) и тетрагидрофуран (100 мл).
 Органический слой дважды промывали насыщенным раствором соли, и водный слой
 экстрагировали этилацетатом (90 мл) и метанолом (10 мл). Объединенный
 органический слой сушили над сульфатом магния, упаривали и кристаллизовали в
 35 гексане и этилацетате с получением 3-пиридинсульфонамида (3,45 г).

(+)ESI-МС (m/z): 159 (M+H)⁺

Получение 29

К суспензии сульфита натрия (41,7 г) в воде (40 мл) добавляли
 40 хлорацетонитрил (20,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4
 часов. Смесь упаривали и разбавляли метанолом. Смесь разбавляли метанолом и
 толуолом, упаривали и кристаллизовали из этанола. Образовавшееся твердое
 вещество сушили при 60°C с получением цианометансульфоната натрия (53,5 г).

(-)ESI-МС (m/z): 120 (M-Na)⁻

Получение 30

Смесь цианометансульфоната натрия (15,0 г), пятихлористого фосфора (21,8 г) и
 хлорокиси фосфора (27,0 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 3
 часов. Твердое вещество отфильтровывали, и раствор упаривали с получением
 50 цианометансульфонилхлорида (8,66 г) в виде неочищенного масла. Полученное
 соединение использовали для следующей реакции без дальнейшей очистки.

Получение 31

В раствор неочищенного цианометансульфонилхлорида (8,66 г) в

дихлорметане (52,0 мл) и тетрагидрофуране (13,0 мл) впускали газообразный аммиак при температуре ниже 10°C в течение 1 часа с перемешиванием. Твердое вещество коричневого цвета собирали фильтрацией и элюировали метанолом. Раствор упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с

получением 1-цианометансульфонамида (1,36 г).

(-)ESI-МС (m/z): 119 (М-Н)⁻

Получение 32

К раствору 4'-[2-[(трет-бутилоксикарбонил)[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоновой кислоты (500 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (157 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли 3-пиридинсульфонамид (153 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (145 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в 0,1N раствор хлористоводородной кислоты и этилацетат, и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил [2-[3'-(изопропилтио)-4'-[[[(3-пиридилсульфонил)амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]карбамата (613 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 758 (М-Н)⁻

Следующие соединения из разделов получения 33-35 были получены способом, подобным способу получения 32.

Получение 33

трет-Бутил [2-[4'-[[[(цианометил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(изопропилтио)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 720 (М-Н)⁻

Получение 34

трет-Бутил [(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-2-(3-пиридил)этил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-пиридилсульфонил)амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 813 (М-Н)⁻

Получение 35

трет-Бутил [(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-2-(3-пиридил)этил][2-[4'-[[[(цианометил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил]карбамат

(-)ESI-МС (m/z): 776 (М-Н)⁻

Получение 36

К раствору трет-бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[(4-йодфенил)амино]этил]карбамата (200 мг), [3-(циклогексилокси)-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты (193 мг), фосфата калия (246 мг) в этаноле (1,5 мл) добавляли ацетат бис(дициклогексиламин)палладия(II) (32,9 мг), и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере азота. После нагревания до 80°C смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли [3-(циклогексилокси)-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновую кислоту (107 мг) и ацетат бис(дициклогексиламин)палладия(II) (10,9 мг), и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через отжатый слой целита. Фильтрат промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния.

Фильтрование с последующим упариванием при пониженном давлении привело к неочищенному продукту, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат = от 1/6 до 1/2) с получением метил 4'-[[2-
 5 [(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата (130 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

(+)ESI-МС (m/z): 623 (M+H)⁺, 646 (M+Na)⁺

Получение 37

10 К раствору метил 4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата (125 мг) в метаноле (1,750 мл) и тетрагидрофуране (0,900 мл) добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (1,05 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли 1N водный раствор гидроксида
 15 натрия (0,900 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к остатку добавляли этилацетат (40 мл) и воду (20 мл). Величину pH доводили до 5,70 путем добавления 0,1N раствора хлористоводородной кислоты, и отделенный органический
 20 слой промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Фильтрование с последующим упариванием привело к 4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоте (123 мг) в виде пены желтого цвета.

25 (-)ESI-МС (m/z): 607 (M-H)⁻

Получение 38

К раствору метил 4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата (125 мг) в метаноле (1,750 мл) и тетрагидрофуране (0,900 мл) добавляли 1N водный раствор
 30 гидроксида натрия (1,05 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (0,900 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к остатку добавляли этилацетат (40 мл) и воду (20 мл). Величину pH доводили до 5,70 путем
 35 добавления 0,1N раствора хлористоводородной кислоты, и отделенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Фильтрование с последующим упариванием привело к 4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоте (123 мг) в виде пены желтого цвета.

40 (+)ESI-МС (m/z): 597 (M+H)⁺, 620 (M+Na)⁺

Получение 39

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 37. 4'-[[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]
 45 amino]-3-изобутоксикарбоновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 582 (M-H)⁻

Получение 40

50 К раствору 6-бром-1-изопропил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (1,94 г) в N,N-диметилформамиде (97 мл) добавляли карбонат калия (1,43 г) и йодметан (0,514 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 3,5 часов. Образовавшуюся смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно

водой три раза и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением метил 6-бром-1-изопропил-1H-индол-3-карбоксилата (1,9 г).

(+)ESI-МС (m/z): 318, 320 (M+Na)⁺

Получение 41

К раствору метил 6-бром-2-нафтоата (5,0 г) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (5,3 г),

дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (1,3 г) и ацетат калия (4,6 г) при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов.

Образовавшуюся смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) с получением метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-нафтоата (3,6 г).

(+)ESI-МС (m/z): 313 (M+H)⁺

Получение 42

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 41.

Метил 1-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-3-карбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 366 (M+Na)⁺

Получение 43

К раствору трет-бутил [2-(4-бромфенил)этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил] карбамата (560 мг) и метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-нафтоата (461 мг) в N,N-диметилформамиде (5,6 мл) добавляли [1',1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид-дихлорметановый

комплекс (151 мг), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (102 мг) и 2 М раствор карбоната натрия (2,0 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Образовавшуюся смесь выливали в воду, и водный слой

экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно водой три раза и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния и

упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 2/1) с получением метил 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-2-нафтоата (514 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 582, 584 (M+H)⁺

Получение 44

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 43.

Метил 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-1H-индол-3-карбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 613, 615 (M+Na)⁺

Получение 45

К раствору метил 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-1H-индол-3-карбоксилата (340 мг) в

дихлорметане (5 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,105 мл) и каталитическое количество п-толуолсульфонат пиридиния при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 часов.

Образовавшуюся смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 4/1) с получением метил 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-

(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-1H-индол-3-карбоксилата (310 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 697 (M+Na)⁺

Получение 46

Смесь метил 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-2-нафтоата (105 мг) и 1N гидроксида натрия (0,375 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К образовавшейся смеси добавляли 1N хлористоводородную кислоту (0,375 мл) и смесь хлороформ-метанол (5:1). После разделения органический слой сушили над безводным сульфатом магния, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ/метанол = 10/1) с получением 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-2-нафтойной кислоты (100 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 544, 546 (M-H)⁻

Получение 47

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 46. 6-[4-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-1H-индол-3-карбоновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 659, 661 (M-H)⁻

Получение 48

К раствору 6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (131 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (35 мг) при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2,5 часов. К этой смеси добавляли метансульфонамид (46 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (72 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 60°C в течение 10 часов. Образовавшуюся реакционную смесь выливали в 0,1N хлористоводородную кислоту, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно 0,1N хлористоводородной кислотой три раза и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ/метанол = от 200/1 до 100/1) с получением трет-бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил][2-[4-[1-изопропил-3-[[метилсульфонил]амино]карбонил]-1H-индол-6-ил]фенил]этил]карбамата (134 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 736, 738 (M-H)⁻

Получение 49

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 48. 3-[[[6-[4-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-1H-индол-3-ил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(+)ESI-МС (m/z): 846 (M+Na)⁺

Получение 50

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 38.

Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилат

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,17-1,98 (10H, m), 1,27 (9H, s), 2,65-2,81 (2H, m), 3,10-3,55 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,60-4,85 (2H, m), 5,61-5,68 (1H, m), 7,22-7,72 (9H, m), 8,44-8,49 (2H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 575 (M+H)⁺

Получение 51

К раствору метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата в N,N-диметилформамиде добавляли имидазол и трет-бутилдиметилхлорсилан при комнатной температуре.

После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут и при 35°C в течение 3,5 часов реакционную смесь выливали в 0,05N хлористоводородную кислоту при комнатной температуре. Продукты экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата (11,22 г).

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,15 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,31-1,38 (9H, s), 1,20-1,30 (10H, m), 2,73-2,80 (2H, m), 3,25-3,43 (4H, m), 3,38 (3H, s), 4,50-4,80 (1H, m), 4,85-5,11 (1H, m), 7,20-7,71 (9H, m), 8,47-8,52 (2H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 689 (M+H)⁺

Получение 52

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 37.

4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновая кислота

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, S), 0,82 (9H, s), 1,32-1,39 (9H, m), 1,21-1,99 (10H, m), 2,48-2,77 (2H, m), 3,25-3,43 (4H, m), 4,58-1,65 (1H, m), 4,90-5,20 (1H, m), 7,20-7,41 (5H, m), 7,58-7,78 (4H, m), 8,47-8,52 (2H, m)

(+)ESI-МС (m/z): 675 (M+H)⁺

Получение 53

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 40.

Метил 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропаноат

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,28-1,32 (9H, m), 1,16-1,88 (10H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,77-2,87 (3H, m), 2,55-3,50 (3H, m), 3,78 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,33 (3H, s), 4,74-4,80 (1H, m), 4,90-5,04 (1H, m), 7,26-7,42 (5H, m), 7,60-7,72 (4H, m), 8,49-7,82 (2H, m), 11,30 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 822 (M-H)⁻

Получение 54

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 37.

3-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропионовая кислота

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,13 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,82-1,13 (9H, m), 1,13-1,80 (10H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,70-2,78 (4H, m), 3,25-3,34 (2H, m), 3,74-3,78 (2H, m),

m), 4,75-4,78 (1H, m), 4,90-5,02 (1H, m), 7,25-7,42 (5H, m), 7,64-7,76 (4H, m), 8,49-8,52 (2H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 808 (M-H)⁻

Получение 55

5 Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 33. трет-Бутил [(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-пиридил)этил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидрокси-3-метилбутил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

10 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,11 (6H, s), 1,71-1,21 (9H, m), 1,20-1,8 (10H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,70-2,9 (2H, m), 3,23-3,60 (6H, m), 4,54 (1H, s), 4,76-4,82 (1H, m), 4,95-5,38 (1H, m), 7,26-7,42 (5H, m), 7,64-7,73 (4H, m), 8,49-8,52 (2H, m), 11,10 (1H, s)

15 (+)ESI-МС (m/z): 825 (M+H)⁺

Получение 56

К раствору трет-бутил [(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-пиридил)этил][2-[4'-[[[(цианометил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил]карбамата (52,9 мг) в диметилсульфоксиде (1,0 мл) добавляли карбонат калия (28,3 мг), 30% водный раствор перекиси водорода (100 мкл) при 0°C. После перемешивания в течение 16 часов при комнатной температуре к реакционной смеси добавляли 1N хлористоводородную кислоту. Продукты экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (смесь хлороформ/метанол = 95/5) с получением трет-бутил [2-[4'-[[[(2-амино-2-оксоэтил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-пиридил)этил]карбамата (30,0 мг).

30 (-)ESI-МС (m/z): 793 (M-H)⁻

Получение 57

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 40. 4-[[[4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил][(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]бутилацетат

35 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,15 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,28-1,32 (9H, m), 1,26-2,00 (14H, m), 1,97 (3H, s), 2,75-2,79 (2H, m), 3,24-3,56 (6H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,76-4,80 (1H, m), 4,94-5,04 (1H, m), 7,26-7,41 (5H, m), 7,63-7,72 (4H, m), 8,49-8,52 (2H, m), 11,18 (1H, s)

40 (-)ESI-МС (m/z): 850 (M-2H)⁻

Получение 58

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 35. трет-Бутил [(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-пиридил)этил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(4-гидроксибутил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

45 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): -0,15 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,23-1,28 (9H, m), 1,22-2,10 (14H, m), 2,73-2,80 (2H, m), 3,20-3,58 (8H, m), 4,49 (1H, t, J=5 Hz), 4,76-4,80 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 7,25-7,41 (5H, m), 7,62-7,72 (4H, m), 8,49-8,52 (2H, m), 11,10 (H, s)

50 (-)ESI-МС (m/z): 809 (M-H)⁻

Получение 59

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 38.

Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилат

ЯМР (200 МНz, DMSO-d₆, δ): 1,43 (9H, s), 1,20-2,00 (10H, m), 2,64-2,98 (2H, m), 3,02-3,65 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,38-4,48 (1H, m), 4,84-4,91 (1H, m), 7,12-7,52 (10H, m), 7,84 (1H, d, J=8,5 Hz)

(+)ESI-МС (m/z): 631 (M+Na)⁺

Получение 60

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 51.

Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилат

ЯМР (200 МНz, DMSO-d₆, δ): -0,11 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,87-0,90 (9H, m), 1,39-1,45 (9H, m), 1,35-2,00 (10H, m), 2,72-3,89 (6H, m), 3,89 (3H, s), 4,40-4,43 (1H, m), 5,03-5,07 (1H, m), 7,12-7,38 (8H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=8,5 Hz)

(+)ESI-МС (m/z): 744 (M+Na)⁺

Получение 61

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 37.

4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновая кислота

ЯМР (200 МНz, DMSO-d₆, δ): -0,13 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,30-1,34 (9H, m), 1,21-1,99 (10H, m), 2,52-2,80 (2H, m), 3,20-3,49 (4H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 4,87-4,99 (1H, m), 7,21-7,70 (11H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 706 (M-H)⁻

Получение 62

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 40.

трет-Бутил [(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил][2-[4'-[[[(цианометил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил]карбамат

ЯМР (200 МНz, DMSO-d₆, δ): -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,29-1,34 (9H, m), 1,20-2,00 (10H, m), 2,72-2,81 (2H, m), 3,20-0,48 (4H, m), 4,70-4,76 (1H, m), 4,88-4,99 (1H, m), 5,24 (2H, s), 7,25-7,43 (8H, m), 7,63-7,68 (3H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 808 (M-H)⁻

Получение 63

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 56.

трет-Бутил [2-[4'-[[[(2-амино-2-оксоэтил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(циклогексилокси)-4-бифенилил]этил][(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]карбамат

ЯМР (200 МНz, DMSO-d₆, δ): -0,13 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,29-1,33 (9H, m), 1,20-2,00 (10H, m), 2,52-2,81 (2H, m), 3,20-3,48 (4H, m), 4,35 (2H, s), 4,81-4,99 (2H, m), 7,25-7,84 (11H, m), 11,20 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 826 (M-H)⁻

Получение 64

Смесь трет-бутил [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил][2-[4-[1-изопропил-3-[[[(метилсульфонил)амино]карбонил]-1H-индол-6-ил]фенил]этил]карбамата (132 мг), 10% хлористого водорода в метаноле (2 мл) и 4N хлористого водорода в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Образовавшуюся смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с последующей обработкой 1N хлористоводородной кислотой с получением гидрохлорида 6-[4-[2-

[[2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-1-изопропил-N-(метилсульфонил)-1H-индол-3-карбоксамид (81 мг).

ЯМР (200 МНз, DMSO-d₆, δ): 1,52 (6H, d, J=6,5 Hz), 3,00-3,45 (6H, m), 3,39 (3H, s), 4,90-5,10 (2H, m), 7,30-7,60 (7H, m), 7,76 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,91 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,65 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 552 (M-HCl-H)⁻

Получение 65

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 43.

Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 656 (M+Na)⁺

Получение 66

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 2.

Метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 454 (M+H)⁺

Получение 67

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 3.

4'-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоновая кислота

(-)ESI-МС (m/z): 618 (M-H)⁻

Получение 68

К раствору метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата (1,43 г) в дихлорметане (25 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,64 мл) и п-толуолсульфонат пиридиния (118 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 2 дней в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка (2,34 г). К раствору указанного остатка в смеси метанол (8 мл)/тетрагидрофуран (8 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1N, 8 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор подкисляли водным раствором хлористоводородной кислоты (1N), выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 6/4) с получением 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоты

(-)ESI-МС (m/z): 677 (M-H)⁻

Получение 69

К раствору 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоновой кислоты (224 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдидиимдазол (72 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли 1-пентансульфонамид (67 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (0,067 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом, промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (0,5N) и насыщенным раствором

соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка (403 мг). К раствору указанного остатка в метаноле (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоокислоту при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли
 5 этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 7/3) с получением трет-бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[3'-изопропокси-4'-
 10 [[(пентилсульфонил)амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (179 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 675 (M+Na)⁺

Получение 70

Следующие соединения были получены способом, подобным способу получения 69.

(1) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]
 15 амино]карбонил]-3'-изопропокси-4-бифенилил]этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 663 (M+Na)⁺

(2) трет-Бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]
 амино]карбонил]-3'-(изопропилтио)-4-бифенилил]этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 679 (M+Na)⁺

(3) трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]
 карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 703 (M+Na)⁺

(4) трет-Бутил [(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-
 25 4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 716 (M+H)⁺

(5) трет-Бутил [(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-
 4'-[[[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 716 (M+H)⁺

Получение 71

К раствору метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-
 бифенилкарбоксилата (1,52 г) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли раствор
 хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (4N, 8 мл) при комнатной температуре, и
 35 смесь перемешивали в течение ночи. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси хлороформ/метанол (5/1, 80 мл). Раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Смесь
 40 полученного остатка (1,18 г) и N,N'-бис(триметилсилил)мочевина (0,85 г) в диметилсульфоксиде (6 мл) перемешивали при 65°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли 2-хлор-5-[(2R)-2-оксиранил] пиридин (0,65 г). Смесь перемешивали при 65°C в течение 40 часов. К смеси добавляли концентрированный водный раствор хлористоводородной кислоты (0,4 мл) при
 45 температуре приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В смесь добавляли водный раствор бикарбоната натрия (40 мл). Смесь экстрагировали хлороформом, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (2,3 г) и ди-трет-
 50 бутилкарбоната (1,3 г) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 5/5) с получением метил 4'-

[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксилата (1,44 г).

(+)ESI-МС (m/z): 609 (M+H)⁺

Получение 72

5 Смесь трет-бутил [(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил]карбамата (145 мг), муравьинокислого аммония (128 мг) и палладия на угольном порошке (50 мг) в метаноле (2 мл) и воде (0,2 мл) кипятили с обратным
10 холодильником в течение 50 минут. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь хлороформ/метанол = 94/6) с получением трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамата (117 мг).

15 (+)ESI-МС (m/z): 682 (M+H)⁺

Получение 73

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 72. трет-Бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат
20 (+)ESI-МС (m/z): 682 (M+H)⁺

Пример 36

Смесь трет-бутил [2-[3'-(изопропилтио)-4'-[[[(3-пиридилсульфонил)амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]карбамата (411 мг) и хлористого водорода в метаноле (10%, 8,22 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали и перекристаллизовывали из этанола с получением дигидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-N-(3-пиридилсульфонил)-4-бифенилкарбоксамида (242 мг).
25
30

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz), 2,89-3,33 (6H, m), 3,33-3,46 (1H, m), 5,00 (1H, dd, 3=2,1, 10,3 Hz), 7,30-7,41 (7H, m), 7,54-7,64 (2H, m), 7,68-7,79 (4H, m), 8,41 (1H, dt, J=2,3, 4 Hz), 8,94 (1H, dd, J=1,5, 5 Hz), 8,93 (1H, br s), 9,15 (1H, d, J=1,5 Hz), 9,33 (1H, br s)

35 (-)ESI-МС (m/z): 574 (M-H)⁻

Следующие соединения из примеров 37-39 были получены способом, подобным способу примера 36.

Пример 37

40 Гидрохлорид N-[(цианометил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,27 (6H, d, J=6,5 Hz), 3,05-3,24 (6H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 4,86 (2H, s), 4,98 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,22 (1H, br s), 7,31-7,42 (7H, m), 7,52 (1H, d, J=8 Hz), 7,62-7,63 (1H, m), 7,69-7,76 (3H, m), 8,85 (1H, br s), 9,06 (1H, br s)

45 (-)ESI-МС (m/z): 536 (M-H)⁻

Пример 38

Тригидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-N-(3-пиридилсульфонил)-4-бифенилкарбоксамида

50 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,31-1,67 (8H, m), 1,71-1,91 (2H, m), 3,02-3,50 (6H, m), 4,61-4,78 (1H, m), 5,34 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,29 (1H, d, J=8 Hz), 7,36-7,40 (3H, m), 7,54 (1H, d, J=8 Hz), 7,70 (2H, d, J=8 Hz), 7,74 (1H, dd, J=6,2, 10,5 Hz), 8,08 (1H, dd, J=5,5, 8 Hz), 8,41 (1H, dt, J=2,8, 3,8 Hz), 8,60 (1H, d, J=8 Hz), 8,88-8,94 (3H, m), 9,15 (1H, d, J=1,5 Hz), 9,36

(2H, br s), 12,06 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 599 (M-H)⁻

Пример 39

Дигидрохлорид N-[(цианометил)сульфонил]-3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,32-1,85 (8H, m), 1,86-2,02 (2H, m), 3,04-3,48 (6H, m), 4,63-4,91 (1H, m), 5,20-5,32 (3H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,67 (1H, d, J=8 Hz), 7,74 (2H, d, J=8 Hz), 8,00 (1H, dd, J=5,5, 8 Hz), 8,50 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,85 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,91 (1H, s), 9,28 (1H, br s), 9,39 (1H, br s)

(-)ESI-МС (m/z): 561 (M-H)⁻

Пример 40

К раствору 4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-изобутоксикарбоновой кислоты (60,0 мг) в N,N-диметилформамиде (0,450 мл) добавляли 1,1'-карбонилбис-1H-имидазол (18,3 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов в атмосфере азота. К смеси добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (0,0185 мл) и раствор 3-(аминосульфонил)пропилацетата (22,4 мг) в N,N-диметилформамиде (0,300 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали при этой же температуре в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Фильтрация с последующим упариванием привело к неочищенному продукту, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат = от 1/3 до 1/1) с получением 3-[[[4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-изобутоксикарбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (34,1 мг) в виде пасты желтого цвета.

(-)ESI-МС (m/z): 744 (M-H)⁻

Пример 41

К раствору 3-[[[4'-[[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-изобутоксикарбонил]амино]сульфонил]пропилацетата (34,0 мг) в метаноле (0,340 мл) и тетрагидрофуране (0,170 мл) добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (0,228 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. К раствору образовавшегося остатка в 1,4-диоксане (0,340 мл) добавляли 4N хлористый водород в 1,4-диоксане (0,340 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, и к остатку добавляли этилацетат. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением дигидрохлорида 4'-[[2-[[2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изобутоксикарбоксамида (24,8 мг) в виде порошка желтого цвета.

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,05 (6H, d, J=7 Hz), 1,79-1,93 (2H, m), 2,02-2,19 (1H, m), 2,99-3,35 (4H, m), 3,61-3,44 (6H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 4,98-5,05 (1H, m), 6,75 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,28-7,49 (6H, m), 7,57-7,71 (3H, m), 8,85 (1H, br s), 9,18 (1H, br s), 10,99 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 603 (M-H)⁻

Пример 42

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 40.
 3-[[[4'-[[2-[(трет-Бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропилацетат

(-)ESI-МС (m/z): 770 (M-H)⁻

Пример 43

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 41.
 Дигидрохлорид 4'-[[2-[[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,29-1,64 (6H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 3,02-3,31 (4H, m), 3,48-3,58 (6H, m), 4,80-4,86 (1H, m), 5,01-5,04 (1H, m), 6,76 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,29-7,48 (6H, m), 7,58 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,87 (1H, br s), 9,24 (1H, br s), 10,97 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 628 (M-H)⁻

Пример 44

Следующее соединение было получено способом, подобным способу получения 64.
 Гидрохлорид 6-[4-[2-[[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-1-изопропил-1H-индол-3-карбоксамид

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,52 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,75-1,95 (2H, m), 2,95-3,65 (10H, m), 4,90-5,05 (2H, m), 7,30-7,60 (7H, m), 7,76 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,65 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 596 (M-2HCl-H)⁻

Пример 45

К 3-[[[4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропионовой кислоте (49,7 мг) добавляли 4N хлористый водород в 1,4-диоксане (1,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов, смесь упаривали с получением дигидрохлорида 3-[[[3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилил]карбонил]амино]сульфонил]пропионовой кислоты (41,0 мг).

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,23-1,70 (10H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,71-2,79 (2H, m), 3,07-3,36 (4H, m), 3,56-3,79 (2H, m), 5,20-5,29 (1H, m), 5,70-5,76 (1H, m), 6,30 (1H, br s), 7,16-7,41 (4H, m), 7,63-7,75 (3H, m), 7,90-7,97 (1H, m), 8,41-8,46 (1H, m), 8,84 (2H, d, J=16 Hz), 9,20-9,34 (2H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-2HCl-H)⁻

Следующие соединения из примеров 46-49 были получены способом, подобным способу примера 45.

Пример 46

Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидрокси-3-метилбутил)сульфонил]-4'-[2-[[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,12 (6H, s), 1,12-1,92 (10H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 3,07-3,59 (8H, m), 4,78-4,83 (1H, m), 5,20-5,28 (1H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,72-7,76 (3H, m), 7,88-7,95 (1H, m), 8,30-8,42 (1H, m), 8,75-8,86 (2H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 608 (M-H)⁻

Пример 47

Дигидрохлорид N-[(2-амино-2-оксоэтил)сульфонил]-3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамид

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,39-1,72 (10H, m), 2,99 (2H, s), 3,00-3,50 (6H, m), 4,70-

4,90 (1H, m), 5,25-5,30 (1H, m), 7,23-7,44 (4H, m), 7,73-7,97 (4H, m), 8,40-8,45 (1H, m), 8,81-8,88 (2H, m), 9,24-9,40 (2H, m)

(-)ESI-МС (m/z): 579 (M-H)⁻

Пример 48

Дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-N-[(4-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,23-1,91 (14H, m), 3,11-3,80 (10H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 5,23-5,27 (1H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,71-7,75 (3H, m), 7,86-7,93 (1H, m), 8,34-8,39 (1H, m), 8,78-8,86 (2H, m), 9,12-9,29 (2H, m), 11,17 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 594 (M-H)⁻

Пример 49

Гидрохлорид N-[(2-амино-2-оксоэтил)сульфонил]-4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,02-1,94 (10H, m), 3,05-3,33 (6H, m), 4,35 (2H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 4,98-5,03 (1H, m), 6,36 (1H, d, J=2 Hz), 7,36-7,48 (7H, m), 7,73-7,84 (4H, m), 8,90-9,13 (2H, m), 11,2 (1H, br s)

(+)ESI-МС (m/z): 594 (M+H)⁺

Пример 50

К смеси 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-4-бифенилкарбоновой кислоты (180 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (51,6 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли при комнатной температуре N-этилсульфамид (46,1 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (0,056 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и при 120°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, 0,5N хлористоводородной кислотой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка (220 мг). К смеси указанного остатка в метаноле (3 мл) добавляли 4-метилбензолсульфокислоту (22 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат = 50/50) с получением остатка (135 мг). К смеси указанного остатка и муравьинокислого аммония (118 мг) в метаноле (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли 10% палладий на угле (50% влажности, 25 мг) в атмосфере азота. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (смесь хлороформ/метанол = 95/5) с получением трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(этиламино)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил] [(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамата (132 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 665 (M-H)⁻

Пример 51

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 41.

Гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,29-2,03 (12H, m), 3,02-3,33 (6H, m), 3,48-3,60 (4H, m), 4,02-4,38 (2H, m), 4,75-4,87 (1H, m), 5,13 (1H, dd, J=3,0, 9,5 Hz), 7,33-7,42 (4H, m), 7,57 (H,

d, J=8,0 Hz), 7,71-7,76 (3H, m), 7,89 (1H, d, J=2,5 Hz), 8,46 (1H, d, J=2,5 Hz), 9,09 (1H, br s), 9,35 (1H, br s), 11,18 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 614 (M-H)⁻

Пример 52

5 К раствору трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил] карбамата (110 мг) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли хлористый водород в 1,4-диоксане (4N, 1,5 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же
10 температуре в течение ночи. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксоамида (105 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

15 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,35-2,02 (12H, m), 3,05-3,39 (6H, m), 3,48-3,60 (4H, m), 4,75-4,87 (1H, m), 5,27-5,35 (1H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,71-7,75 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J=5,5, 8,5 Hz), 8,49 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,83-8,91 (2H, m), 9,30 (1H, br s), 9,41 (1H, br s), 11,18 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 580 (M-H)⁻

Пример 53

20 К раствору трет-бутил [2-[3'-(циклогексилокси)-4'-[[[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино]карбонил]-4-бифенилил]этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил] карбамата (199 мг) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляли хлористый водород в 1,4-диоксане (4N, 2,0 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же
25 температуре в течение 3 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-N-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксоамида (153 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

30 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,31-2,04 (10H, m), 3,04-3,50 (6H, m), 3,23 (3H, s), 3,72-3,84 (4H, m), 4,78-4,89 (1H, m), 5,27-5,37 (1H, m), 7,34-7,45 (4H, m), 7,68-7,79 (3H, m), 8,00 (1H, dd, J=5,5, 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,83-8,92 (2H, m), 9,33 (1H, br s), 9,45 (1H, br s), 11,19 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 580 (M-H)⁻

Пример 54

35 К раствору трет-бутил [(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил][2-[4'-[[[(3-гидроксипропил)сульфонил]амино]карбонил]-3'-(изопропилтио)-4-бифенилил]этил] карбамата (94 мг) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли хлористый водород в 1,4-диоксане (4N, 1,5 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же
40 температуре в течение ночи. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксоамида (75 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

45 ЯМР (200 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,25 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,02-3,27 (6H, m), 3,49-3,58 (4H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 4,76 (1H, br s), 4,95-5,04 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=4 Hz), 7,31-7,42 (7H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,70-7,74 (3H, m), 8,92 (1H, br s), 9,26 (1H, br s), 12,14 (1H, s)

(-)ESI-МС (m/z): 555 (M-H)⁻

Пример 55

50 К раствору дигидрохлорида 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксоамида (1,2 г) в воде (5 мл) добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (3,7 мл). Полученное

твердое вещество фильтровали и затем подвергали кристаллизации из изопропилового спирта с получением 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида (1,0 г).

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,30-2,00 (12H, m), 2,80-3,10 (6H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 4,51 (1H, m), 4,85 (1H, m), 7,10-7,40 (5H, m), 7,48 (1H, d, J=8 Hz), 7,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,76 (1H, d, J=8 Hz), 8,47 (1H, m), 8,57 (1H, s)

(+)ESI-МС (m/z): 582 (M+H)⁺

Пример 56

Следующее соединение было получено способом, подобным способу примера 55.

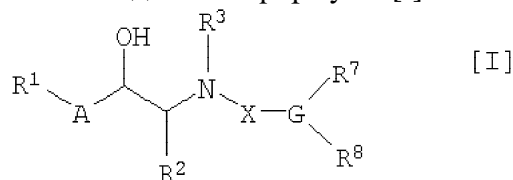
3-(Циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-4-бифенилкарбоксамида

ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆, δ): 1,30-2,00 (14H, m), 2,80-3,60 (10H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 7,10-7,40 (5H, m), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,79 (1H, d, J=8 Hz), 8,47 (1H, m), 8,57 (1H, s)

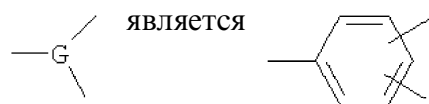
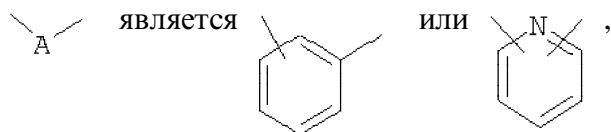
(+)ESI-МС (m/z): 596 (M+H)⁺

Формула изобретения

1. Соединение формулы [I]:



где

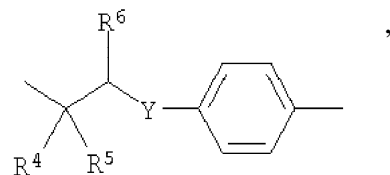


R¹ означает водород, галоген, нитро или amino,

R² означает водород или низший алкил,

R³ означает водород,

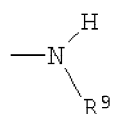
-X- является



в которой -Y- является связью, -O-, -NH- или -CH₂-, и

R⁴, R⁵ и R⁶, каждый, означает водород,

R⁷ означает (C₁-C₈)-алкил, (C₃-C₈)-циклоалкил, -Z-R⁹ или



в которой -Z- является -O- или -S-, и

каждый R⁹ независимо означает (C₁-C₈)-алкил, (C₃-C₈)-циклоалкил, и R⁸ означает -D-E-R¹⁰, в которой -D- является -CONHSO₂-, E является (C₁-C₆)-алкиленом, и

R¹⁰ означает -O-R¹¹,

в которой R¹¹ означает водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое выбирают из группы соединений

- (1) 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида,
- (2) 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-(изопропилтио)-4-бифенилкарбоксамида,
- (3) 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (4) 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (5) 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (6) N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-изопропокси-4-бифенилкарбоксамида,
- (7) 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (8) N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-пропокси-4-бифенилкарбоксамида,
- (9) 3-циклопентил-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (10) 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)-сульфонил]-3-изобутил-4-бифенилкарбоксамида,
- (11) 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-аминофенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-3-(пиклогексилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (12) 3-(циклогептилокси)-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (13) 3-(циклогексилокси)-N-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-4'-[2-[[[(1S,2R)-2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (15) 3-(циклогексиламино)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этокси]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (16) 3-(циклогексилокси)-R-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (17) N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]-амино]пропил]-3-изобутоксид-4-бифенилкарбоксамида,
- (20) 3-(циклогексилокси)-N-[(3-гидрокси-3-метилбутил)сульфонил]-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (22) 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-4-бифенилкарбоксамида,
- (25) 4'-[[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-N-[(3-гидроксипропил)сульфонил]-3-изобутоксид-4-бифенилкарбоксамида,

или из их фармацевтически приемлемой соли.

3. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора повышения внутрипузырного давления, содержащая в качестве активного ингредиента

соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями.

4. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, обладающего свойствами ингибитора повышения внутрипузырного давления, для получения лекарственного средства.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, обладающее свойствами ингибитора повышения внутрипузырного давления, предназначенное для применения в качестве лекарственного средства.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства, пригодного для профилактического и/или терапевтического лечения гиперактивного мочевого пузыря и/или нарушений мочеиспускания.

7. Способ профилактического и/или терапевтического лечения гиперактивного мочевого пузыря и/или нарушений мочеиспускания, включающий введение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли животному.