



(51) МПК

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002130247/04, 16.04.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.04.2001

(30) Приоритет: 21.04.2000 JP 2000-120234

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2004

(45) Опубликовано: 27.04.2006 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 99/04780 A1, 04.02.1999.
WHITTAKER MARK et al, Design and therapeutic
application of matrix metalloproteinase
inhibitors, Chemical Reviews, 1999, 99(9),
p. 2735-2776, abstract.
SU 770 050 A, 15.03.1985.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 21.11.2002(86) Заявка РСТ:
JP 01/03214 (16.04.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 01/83463 (08.11.2001)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой

(72) Автор(ы):

ЕШИОКА Такаюки (JP),

МАЕКАВА Рюйи (JP),

БАТАНАБЕ Фумихико (JP)

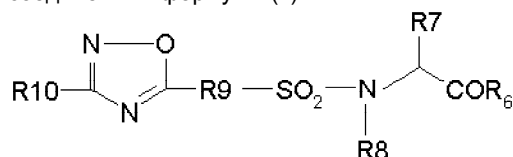
(73) Патентообладатель(и):

ШИОНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАДИАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ИХ СОДЕРЖАЩЕЕ, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
сульфонамидным производным, обладающим
противоопухолевой активностью, а именно к
соединениям формулы (I')



(I')

где R⁶ означает гидроксил, R⁷ означает метил, изопропил, изобутил, бензил или индол-3-илметил, R⁸ означает водород, R⁹ означает фенилен, R¹⁰ означает тиенил, фурил или пиридил, необязательно замещенный низшим алкилом или галогеном; к их производным или фармацевтически приемлемым солям или сольватам. Описаны лекарственные средства для лечения или предупреждения рака и для профилактики метастазирования, а также описан способ лечения рака у млекопитающего. 4 н. и 1 з.п. ф-лы, 17 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*A61K 31/4245* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 35/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2002130247/04, 16.04.2001**(24) Effective date for property rights: **16.04.2001**(30) Priority: **21.04.2000 JP 2000-120234**(43) Application published: **10.04.2004**(45) Date of publication: **27.04.2006 Bull. 12**(85) Commencement of national phase: **21.11.2002**(86) PCT application:
JP 01/03214 (16.04.2001)(87) PCT publication:
WO 01/83463 (08.11.2001)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj**

(72) Inventor(s):

**EShIOKA Takajuki (JP),
MAEKAVA Rjuji (JP),
VATANABE Fumikhiko (JP)**

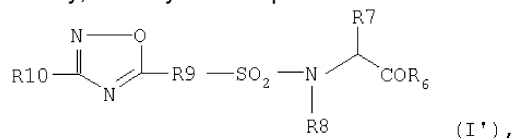
(73) Proprietor(s):

SHIONOGI EHND KO., LTD. (JP)**(54) OXADIAZOLE DERIVATIVES POSSESSING ANTI-TUMOR EFFECT, MEDICINAL AGENT COMPRISING THEREOF AND METHOD FOR TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, oncology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new sulfonamide derivatives possessing anti-tumor activity, namely to compounds of the formula (I):

wherein R^6 means hydroxyl; R^7 means methyl, isopropyl, isobutyl, benzyl or indole-3-ylmethyl;

R^8 means hydrogen atom; R^9 means phenylene; R^{10} means thienyl, furyl or pyridyl optionally substituted with lower alkyl or halogen atom. Also, invention relates to their derivatives or pharmaceutically acceptable salts or solvates. Invention describes medicinal agents used in treatment or prophylaxis of cancer and for prophylaxis of metastasis. Also, invention describes a case for treatment of cancer in mammal.

EFFECT: improved treatment method, valuable medicinal properties of agent.

5 cl, 17 tbl, 112 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики онкологических заболеваний, содержащей в качестве активного ингредиента сульфонамидное производное, включающее оксадиазольный цикл.

5 Уровень техники

Межклеточный матрикс, включающий коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликан и т.п., выполняет опорную функцию для всех видов тканей, а также играет важную роль в миграции, дифференциации, адгезии или в других процессах в клетке. Металлопротеиназы, которые являются протеазами, содержащими в активном центре ион металла, прежде
10 всего, матриксные металлопротеиназы (ММП), принимают участие в деградации межклеточного матрикса. Известно множество ММП, от ММП-1 до ММП-23.

В литературе описан ингибитор ММП, обладающий противоопухолевыми свойствами (см. статьи Chem. Rev., 99, 2735-2776 (1999); Current Pharmaceutical Design, 5, 787-819 (1999) и др.).

15 Известно также, что у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдается повышенный уровень активности ММП-2 и ММП-9 (см. статьи Cancer Research, 53, 878-883 (1993) и Cancer Research, 53, 5365-5369 (1993)).

Известно, что ММП-9 продуцируется иммунными клетками, такими, как макрофаги и лимфоциты, и этот процесс регулируется цитокинами (см. статьи Journal of Immunology, 4159-4165 (1996) и Journal of Immunology, 2327-2333 (1997)). Принято считать, что ММП-9
20 включается в процесс в тот момент, когда клетка, такая как макрофаг и лимфоцит, разрушает клеточный матрикс для того, чтобы подойти к очагам воспаления или развития опухоли. Соответственно, предполагается, что сильное ингибирование ММП-9 может снизить иммунный ответ.

25 Как описано в WO 99/04780, сульфонамидное производное, содержащее оксадиазольный цикл, обладает ингибирующим действием в отношении ММП.

Кроме того, известны другие сульфонамидные производные, обладающие ингибирующим действием в отношении ММП.

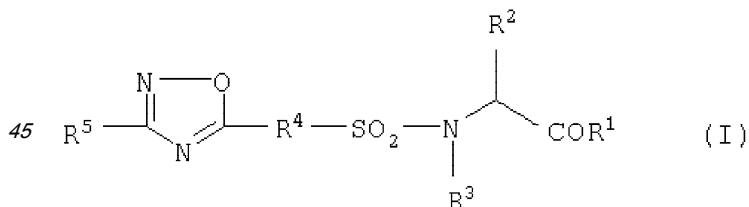
Описание изобретения

30 Как описано выше, в настоящее время ведется разработка соединений, обладающих ингибирующим действием в отношении ММП, которые могут найти применение в качестве противоопухолевых агентов. Однако существует необходимость в разработке ингибитора ММП, который в качестве лекарственного средства обладает более высокой эффективностью и оказывает меньшее побочное действие.

35 Заявители настоящего изобретения показали, что некоторые сульфонамидные производные, содержащие оксадиазольный цикл, могут найти применение в качестве высокоэффективного и безопасного противоопухолевого агента.

Настоящее изобретение относится

40 1) к фармацевтической композиции для терапии и профилактики онкологического заболевания, содержащей в качестве активного ингредиента соединение общей формулы (I), пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или сольват



где

50 R¹ означает NHOH, гидроксид или (низш.)алкилокси,

R² означает водород, необязательно замещенный (низш.)алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил,

R³ означает водород, необязательно замещенный (низш.)алкил, необязательно

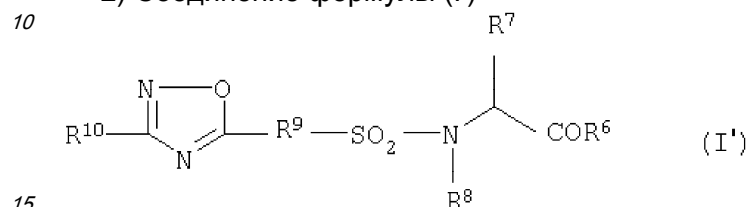
замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил,

R^4 означает необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен,

5 R^5 означает необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенную неароматическую гетероциклическую группу.

Более конкретно, изобретение относится к объекту изобретения, описанному в следующих пунктах 2)-6).

2) Соединение формулы (I')



где

R^6 означает NHOH , гидрокси или (низш.)алкилокси,

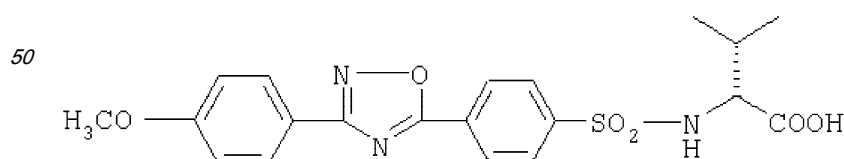
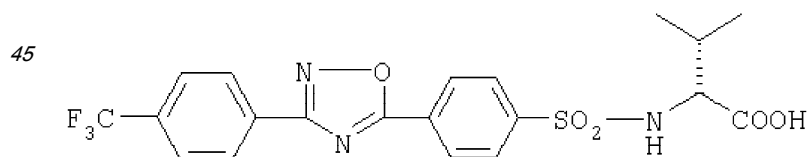
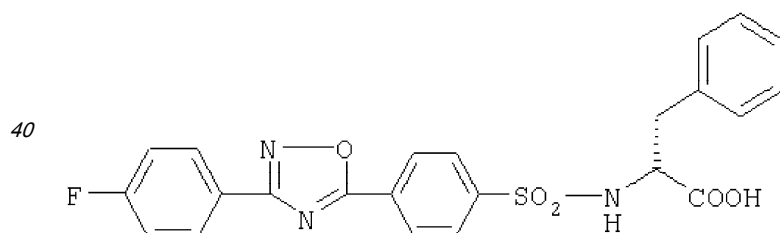
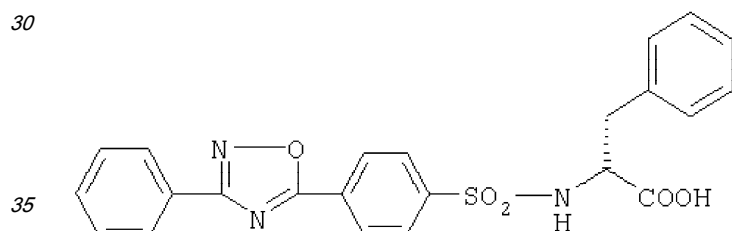
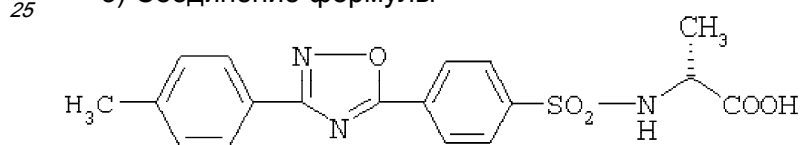
R^7 означает водород, метил, изопропил, изобутил, бензил или индол-3-илметил,

R^8 означает водород или необязательно замещенный (низш.)алкил,

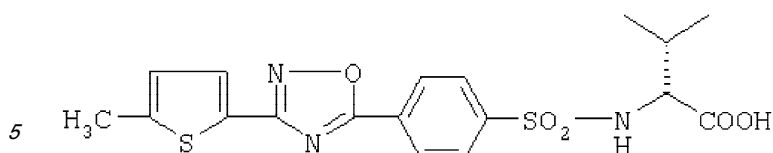
20 R^9 означает фенилен или 2,5-тиофендиил,

R^{10} означает необязательно замещенный тиенил, необязательно замещенный фурил или необязательно замещенный пиридил, его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3) Соединение формулы



или



где

его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4) Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного ингредиента
соединение, описанное в пунктах 2) или 3).

5) Фармацевтическая композиция по пункту 4) в качестве агента для терапии или
профилактики онкологического заболевания.

6) Фармацевтическая композиция по пункту 4) в качестве агента для профилактики
метастазирования.

7) Применение соединения по пункту 2) или 3) для получения лекарственного средства
для терапии опухолевого заболевания.

8) Способ лечения опухолевого заболевания у млекопитающего введением
млекопитающему, включая человека, терапевтически эффективного количества
соединения по пункту 2) или 3).

20 Термин (низш.)алкил, используемый в настоящем описании отдельно или в различных
сочетаниях, означает прямую или разветвленную одновалентную углеводородную группу,
содержащую от 1 до 8 атомов углерода. Примеры алкильной группы включают метил, этил,
н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил,
неопентил, н-гексил, изогексил, н-гептил, н-октил, и т.п. Предпочтителен C₁-C₆алкил, более
25 предпочтителен C₁-C₃алкил.

Термин (низш.)алкенил, используемый в настоящем описании, означает прямую или
разветвленную одновалентную углеводородную группу, содержащую от 2 до 8 атомов
углерода и одну или более двойную связь. Примеры алкенильной группы включают винил,
аллил, пропенил, кротонил, изопентенил, различные изомеры бутенила и т.п.
30 Предпочтителен C₂-C₆алкенил, более предпочтителен C₂-C₄алкенил.

Термин (низш.)алкинил, используемый в настоящем описании, означает прямую или
разветвленную одновалентную углеводородную группу, содержащую от 2 до 8 атомов
углерода и одну или более тройную связь. Алкинил может содержать одну или несколько
двойных связей. Примеры алкинильной группы включают этинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 4-
35 пентинил, 5-гексинил, 6-гептинил, 7-октинил и т.п. Предпочтителен C₂-C₆алкинил, более
предпочтителен C₂-C₄алкинил.

Термин циклоалкил, используемый в настоящем описании, включает циклоалкильную
группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Примеры циклоалкильной группы включают
циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.
40 Предпочтителен C₃-C₆циклоалкил.

Термин арил, используемый в настоящем описании отдельно или в сочетании в другими
терминами, включает моноциклические или конденсированные циклические ароматические
углеводороды. Примеры арильной группы включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антрил и
т.п.

45 Термин аралкил, используемый в настоящем описании, означает вышеупомянутый
(низш.)алкил, замещенный одной или более вышеупомянутыми арильными группами в
любом возможном положении. Примеры аралкильной группы включают бензил, фенетил
(например, 2-фенетил), фенилпропил (например, 3-фенилпропил), нафтилметил
(например, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил), антрилметил (например, 9-антрилметил) и
50 т.п. Предпочтительны бензил и фенилэтил.

В случае R² или R³ предпочтительным ариалкилом является бензил. Термин
гетероарил, используемый в настоящем описании отдельно или в сочетании с другими
терминами, включает 5-6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую

в цикле один или более гетероатомов, выбранных из группы, включающей атомы кислорода, серы и азота, которая может быть конденсирована с циклоалкилом, арилом, неароматической гетероциклической группой и другим гетероарилом по любому возможному положению. Примерами гетероарильной группы являются пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), фурил (например, 2-фурил, 3-фурил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), имидазолил (например, 2-имидазолил, 4-имидазолил), пиазолил (например, 1-пиазолил, 3-пиазолил), изотиазолил (например, 3-изотиазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил), тиазолил (например, 2-тиазаолил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиазинил (например, 2-пиазинил), пиримидил (например, 2-пиримидил, 4-пиримидил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил), тетразолил (например, 1H-тетразолил), оксадиазолил (например, 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазолил), индолизинил (например, 2-индолизинил, 6-индолизинил), изоиндолил (2-изоиндолил), индолил (например, 1-индолил, 2-индолил, 3-индолил), индазолил (например, 3-индазолил), пуринил (например, 8-пуринил), хинолизинил (например, 2-хинолизинил), изохинолил (например, 3-изохинолил), хинолил (например, 3-хинолил, 5-хинолил), фталазинил (например, 1-фталазинил), нафтиридинил (например, 2-нафтиридинил), хиноланил (например, 2-хиноланил), хиназолинил (например, 2-хиназолинил), циннолинил (например, 3-циннолинил), птеридинил (например, 2-птеридинил), карбазолил (например, 2-карбазолил, 3-карбазолил), фенантридинил (например, 2-фенантридинил, 3-фенантридинил), акридинил (например, 1-акридинил, 2-акридинил), дибензофуранил (например, 1-дибензофуранил, 2-дибензофуранил), бензимидазолил (например, 2-бензимидазолил), бензизоксазолил (например, 3-бензизоксазолил), бензоксазолил (например, 2-бензоксазолил), бензоксадиазолил (например, 4-бензоксадиазолил), бензизотиазолил (например, 3-бензизотиазолил), бензотиазолил (например, 2-бензотиазолил), бензофурил (например, 3-бензофурил), бензотиенил (например, 2-бензотиенил) и т.п.

В случае R^2 предпочтительным гетероарилом являются индолил и имидазолил.

В случае R^5 предпочтительным гетероарилом являются тиенил, пиридил, дибензофуранил, изоксазолил, тетразолил и пирролил. Более предпочтительным является 2-тиенил.

Термин гетероарилалкил, используемый в настоящем описании, включает вышеупомянутый (низш.)алкил, замещенный одной или более вышеупомянутыми гетероарильными группами в любом возможном положении. Примерами гетероарилалкила являются тиазолилметил (например, 4-тиазаолилметил), тиазолилэтил (например, 5-тиазаолил-2-этил), бензотиазолилметил (например, (бензотиазол-2-ил)метил), индолилметил (например, индол-3-илметил), имидазолилметил (например, имидазол-5-илметил), бензотиазолилметил (например, 2-бензотиазолилметил), индазолилметил (например, 1-индазолилметил), бензотриазаолилметил (например, 1-бензотриазаолилметил), бензохинолилметил (например, 2-бензохинолилметил), бензимидазолилметил (например, 2-бензимидазолилметил), пиридилметил (например, 4-пиридилметил) и т.п.

В случае R^2 предпочтительным гетероарилалкилом являются индол-3-илметил и имидазол-5-илметил.

Термин неароматическая гетероциклическая группа, используемый в настоящем описании отдельно или в сочетании с другими терминами, включает 5-7-членное неароматическое кольцо, содержащее в цикле один или более гетероатомов, выбранных из группы, включающей атомы кислорода, серы и азота, и конденсированный цикл, который связан с двумя или более неароматическими кольцами. Примерами неароматической гетероциклической группы являются пирролидинил (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил), пирролинил (например, 3-пирролинил), имидазолидинил (например, 2-имидазолидинил), имидазолинил (например, имидазолинил), пиазолидинил (например, 1-пиазолидинил, 2-пиазолидинил), пиазолинил (например, пиазолинил), пиперидинил (пиперидино, 2-пиперидинил), пиперазинил (например, 1-пиперазинил), индолинил

(например, 1-индолинил), изоиндолинил (например, изоиндолинил), морфолинил (например, морфолино, 3-морфолинил), 4Н-1,2,4-оксазол-5-он, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин и т.п.

В случае R⁵ предпочтительной неароматической гетероциклической группой являются
 5 пиразолидинил, пиперидинил, пирролинил и морфолинил.

Термин арилен, используемый в настоящем описании, означает двухвалентную группу вышеупомянутого арила. Примерами арилена являются фенилен, нафтилен и т.п., прежде всего, 1,2-фенилен, 1,3-фенилен, 1,4-фенилени т.п. Предпочтителен 1,4-фенилен.

Термин гетероарилен, используемый в настоящем описании, означает двухвалентную
 10 группу вышеупомянутого гетероарила. Примерами гетероарилена являются тιοфендиил, фурандиил, пиридиндиил и т.п., прежде всего, 2,5-тιοфендиил, 2,5-фурандиил и т.п. Предпочтителен 2,5-тιοфендиил.

Термин (низш.)алкокси, используемый в настоящем описании, означает метилокси, этилокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси,
 15 трет-бутилокси и т.п. Предпочтительны метилокси, этилокси, н-пропилокси, изопропилокси и н-бутилокси, более предпочтительны метилокси и этилокси.

Термин ацил, используемый в настоящем описании отдельно или в сочетании в другими терминами, включает алкилкарбонил, в котором алкильная группа означает вышеупомянутый (низш.)алкил, и арилкарбонил, в котором арильная группа означает
 20 вышеупомянутый арил. Примерами ацильной группы являются ацетил, пропионил, бензоил и т.п. (Низш.)алкил и арил могут быть соответственно замещены нижеописанными заместителями.

Термин галоген, используемый в настоящем описании, означает фтор, хлор, бром и иод. Предпочтительны фтор, хлор и бром.

25 Термин (низш.)алкилтио, используемый в настоящем описании, означает метилтио, этилтио и т.п.

Термин (низш.)алкилоксикарбонил, используемый в настоящем описании, означает метилоксикарбонил, этилоксикарбонил, н-пропилоксикарбонил, изопропилоксикарбонил и т.п.

30 Термин галоген(низш.)алкил, используемый в настоящем описании отдельно или в сочетании в другими терминами, включает вышеупомянутый (низш.)алкил, замещенный вышеупомянутым галогеном в положении 1-8, предпочтительно в положении 1-5. Примерами галоген(низш.)алкильной группы являются трифторметил, трихлорметил, дифторэтил, трифторэтил, дихлорэтил, трихлорэтил и т.п. Предпочтителен трифторметил.

35 Примерами термина галоген(низш.)алкилокси, используемого в настоящем описании, являются трифторметилокси и т.п.

Примерами термина (низш.)алкилсульфонил, используемого в настоящем описании, являются метилсульфонил, этилсульфонил и т.п. Предпочтителен метилсульфонил.

Примерами термина ацилокси, используемого в настоящем описании, являются
 40 ацетилокси, пропионилокси, бензоилокси и т.п.

Термин замещенный amino, используемый в настоящем описании отдельно или в сочетании в другими терминами, включает аминогруппу, замещенную одним или двумя вышеупомянутыми группами: (низш.)алкил, аралкил, гетероарилалкил или ацил.

Примерами необязательно замещенной аминогруппы являются метиламино,
 45 диметиламино, этилметиламино, диэтиламино, бензиламино, ацетиламино, бензоиламино и т.п. Предпочтительны метиламино, диметиламино, этилметиламино, диэтиламино и ацетиламино.

Примерами термина замещенный аминокарбонил, используемого в настоящем описании, являются метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил,
 50 этилметиламинокарбонил, диэтиламино карбонил и т.п. Предпочтителен диэтиламинокарбонил.

В настоящем описании заместителями в необязательно замещенной (низш.)алкильной группе являются циклоалкил, гидроксид, (низш.)алкилокси, меркапто, (низш.)алкилтио,

галоген, нитро, циано, карбокси, (низш.)алкилоксикарбонил, галоген(низш.)алкил, галоген(низш.)алкилокси, незамещенный или замещенный амино, незамещенный или замещенный аминокарбонил, ацил, ацилокси, необязательно замещенная неароматическая гетероциклическая группа, арилокси (например, фенилокси), аралкилокси (например, бензилокси), (низш.)алкилсульфонил, гуанидино, азогруппа, необязательно замещенный уреид (например, уреид, N'-метилуреид) и т.п. Указанные заместители могут находиться в одном или более любых возможных положений.

В настоящем описании заместителями в необязательно замещенном арилене, необязательно замещенном гетероариле, необязательно замещенном ариле, необязательно замещенном гетероариле, необязательно замещенной неароматической гетероциклической группе, необязательно замещенном аралкиле, необязательно замещенном гетероарилалкиле, необязательно замещенном тиениле, необязательно замещенном пиридиле и необязательно замещенном фуриле являются необязательно замещенный (низш.)алкил, циклоалкил, (низш.)алкенил, (низш.)алкинил, гидроксид, (низш.)алкилокси, меркапто, (низш.)алкилтио, галоген, нитро, циано, карбокси, (низш.)алкилоксикарбонил, галоген(низш.)алкил, галоген(низш.)алкилокси, незамещенный или замещенный амино, незамещенный или замещенный аминокарбонил, ацил, ацилокси, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенная неароматическая гетероциклическая группа, необязательно замещенный аралкил, (низш.)алкилсульфонил, гуанидиногруппа, азогруппа или необязательно замещенный уреид (например, уреид, N'-метилуреид) и т.п. Указанные заместители могут находиться в одном или более любых возможных положений.

В случае R^4 предпочтительными незамещенными группами являются необязательно замещенный арилен и необязательно замещенный гетероарил. Указанными заместителями являются галоген, нитро, циано, (низш.)алкилокси и т.п.

В случае R^5 предпочтительными заместителями в необязательно замещенном ариле, необязательно замещенном гетероариле и необязательно замещенной неароматической гетероциклической группе являются (низш.)алкил, гидроксид(низш.)алкил, гидроксид, (низш.)алкилокси, (низш.)алкилтио, галоген, нитро, карбокси, галоген(низш.)алкил, галоген(низш.)алкилокси, незамещенный или замещенный амино, незамещенный или замещенный аминокарбонил и т.п. Более предпочтительными заместителями являются галоген и (низш.)алкил.

Если R^5 означает необязательно замещенный арил, предпочтительными являются незамещенный арил или арил, замещенный галогеном или (низш.)алкилом.

В случае R^{10} предпочтительными заместителями в необязательно замещенном тиениле, необязательно замещенном пиридиле и необязательно замещенном фуриле являются (низш.)алкил и галоген.

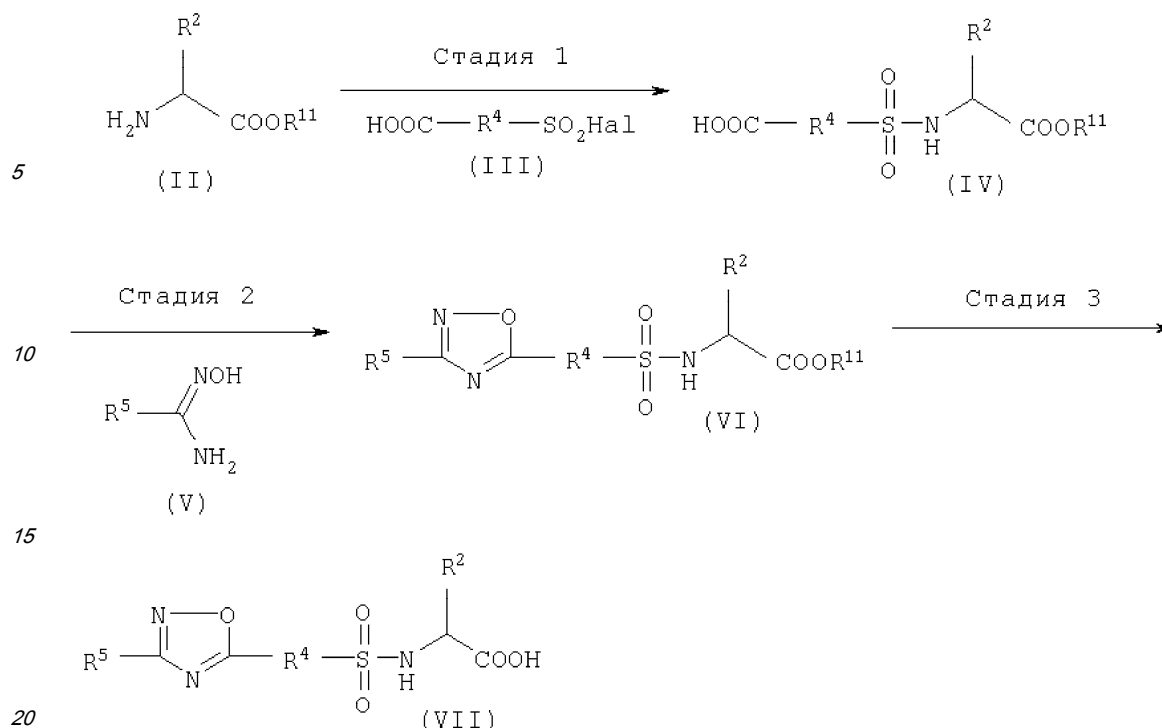
В случае R^{10} общей формулы (I') предпочтительны 2-тиенил или 2-тиенил, замещенный (низш.)алкилом или галогеном в положении 5.

Предпочтительным является соединение общей формулы (I'), где R^6 означает гидроксид, R^7 означает метил или изопропил, R^8 означает водород, R^9 означает 2,5-фенилен, R^{10} означает гидроксид, незамещенный фенил или фенил, замещенный в положении 4 галогеном или (низш.)алкилом.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения

Соединение (I) по изобретению может быть синтезировано по методике, описанной в WO 97/27174, или как показано ниже на схеме.

Схема 1



где R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, указанные выше, Hal означает галоген, R^{11} является защитной группой по карбоксильной группе.

Стадия 1

Эта стадия представляет собой способ получения сульфонамидного производного (IV) из исходного соединения (II). Способ можно проводить аналогично тому, как описано в WO 97/27174 (метод А, стадия 1).

Стадия 2

Эта стадия представляет собой способ образования оксадиазольного цикла по реакции соединения (IV) с соединением (V).

Соединение (IV) растворяют в диглиме, толуоле и т.п., а затем к реакционной смеси при температуре от 0°C до 30°C , предпочтительно от 0°C до 20°C , добавляют оксалилхлорид и N,N-диметилформамид, а затем реакционную смесь перемешивают предпочтительно в течение от 60 до 120 мин. К раствору соединения (V) в диглиме и толуоле при охлаждении льдом добавляют раствор ацилхлорида, полученного как описано выше, а затем реакционную смесь перемешивают при температуре от 0°C до 110°C в течение от 2 до 18 ч, предпочтительно в течение от 2 до 3 ч. Соединение (VI) получают после обычной обработки реакционной смеси.

Стадия 3

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (VII) из соединения (VI) удалением защитной группы с карбоксильной группы.

Удаление защитной группы проводят известным методом, описанными в монографии "Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Green (John Wiley&Sons)" и т.п.

Термин "соединения по настоящему изобретению", используемый настоящим описанием, включает фармацевтически приемлемую соль и сольват указанного соединения.

Примерами являются соли с щелочным металлом (например, литием, натрием и калием), щелочно-земельным металлом (например, магнием и кальцием), аммонием, органическим основанием, аминокислотой, минеральной кислотой (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой и серной кислотой) или органической кислотой (например, уксусной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, бензолсульфоновой кислотой и пара-толуолсульфоновой кислотой) и сольваты указанных солей с растворителем. В качестве сольвата предпочтителен гидрат. Указанные соли и сольваты могут быть получены обычными методами. Гидрат может связывать координационной связью произвольное количество

молекул воды.

Настоящее изобретение включает пролекарство соединения по изобретению.

Пролекарство является производным соединения по настоящему изобретению, содержащим группу, которая может быть удалена химическим или биохимическим

5 способом, и такое пролекарство благодаря сольволизу или трансформации в физиологических условиях *in vivo* превращается в фармацевтически активное соединение по настоящему изобретению. Выбор способа и технологии получения соответствующего производного пролекарства описан в литературе, такой, как *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam (1985). Если соединения по настоящему изобретению содержат карбоксильную группу, примерами пролекарств является производное в виде сложного эфира, полученного при взаимодействии исходного кислотного соединения с соответствующим спиртом, или в виде амида, полученного при взаимодействии исходного кислотного соединения с соответствующим амином. Прежде всего, в качестве пролекарств предпочтительными сложными эфирами являются метиловый эфир, этиловый эфир, *n*-пропиловый эфир, изопропиловый эфир, *n*-бутиловый эфир, изобутиловый эфир, трет-бутиловый эфир, морфолинэтиловый эфир, *N,N*-диэтилгликольамидоэфир и т.п. Если соединения по настоящему изобретению содержат гидроксильную группу, примерами пролекарств являются ацилоксипроизводные, полученные при взаимодействии с соответствующим ацилгалогенидом или ангидридом. Прежде всего, в качестве пролекарств 20 предпочтительными ацилоксипроизводными являются -OCOC₂H₅, -OCO-трет-Bu, -OCOC₁₅H₃₁, -OCO(мета-COONa-Ph), -OCOCH₂CH₂COONa, -OCOCH(NH₂)CH₃ и -OCOCH₂N(CH₃)₂ и т.п. Если соединения по настоящему изобретению содержат аминокгруппу, примерами пролекарств является производное в виде амид, полученного при взаимодействии с галоидангидридом или ангидридом соответствующей кислоты. Прежде всего, в качестве пролекарств 25 предпочтительными амидами являются -NHCO(CH₂)₂₀CH₃, -NHCOCH(NH₂)CH₃ и т.п.

Соединение по настоящему изобретению не ограничивается какими-либо конкретными изомерами, а включает все возможные изомеры и рацемические смеси.

Соединение по настоящему изобретению обладает селективной ингибирующей 30 активностью в отношении ММП-2 и противоопухолевой активностью, как показано ниже в примерах.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению обладает относительно низкой степенью связывания с белком, присутствует в высокой концентрации в крови и не ингибирует фермент Р-450. Следовательно оно обладает удовлетворительными 35 свойствами для применения в качестве лекарственного средства.

При введении соединения по настоящему изобретению пациенту с целью лечения опухолевого заболевания его можно вводить пероральным способом в виде порошка, гранул, таблеток, капсул, пилюль или в жидкой форме, или парентеральным способом в виде инъекций, суппозиторий, средств для чрескожного введения, вдыванием и т.п. 40 Эффективное количество соединения по изобретению перерабатывают, если необходимо, смешиванием с соответствующей лекарственной добавкой, такой, как эксципиент, связывающий агент, смачивающее вещество, дезинтегрирующие вещества, замасливатели и т.п. При изготовлении препаратов для инъекций соединение по изобретению и соответствующий носитель стерилизуют.

45 Соответствующая дозировка изменяется в зависимости от состояния пациента, способа введения, возраста пациента и массы тела. При пероральном введении взрослым дозировка обычно составляет от 0,01 до 100 мг/кг/сут, предпочтительно от 0,1 до 20 мг/кг/сут.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими 50 его объем.

В примерах используют следующие сокращения.

Me - метил

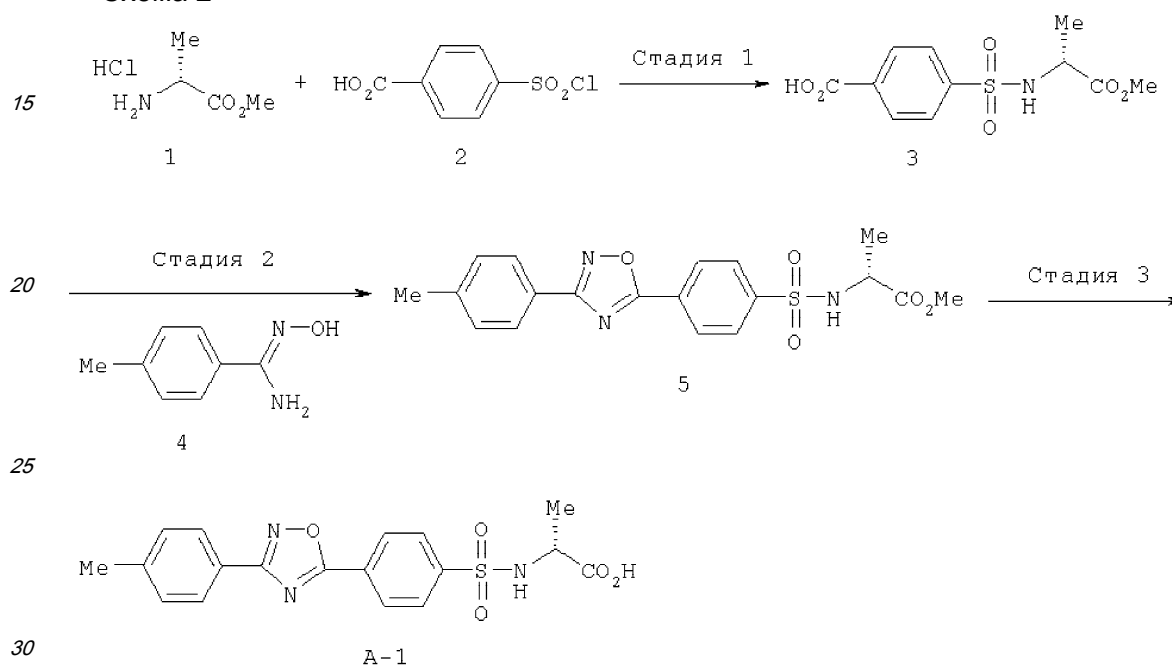
Et - этил.

n-Pr - н-пропил
i-Pr - изопропил
n-Bu - н-бутил
i-Bu - изобутил
t-Bu - трет-бутил
Ph - фенил
Bn - бензил
ДМСО - диметилсульфоксид
ПРИМЕРЫ

Пример 1

Получение соединения А-1

Схема 2



Стадия 1

К раствору гидрохлорида метилового эфира D-валина (1) (8,2 г, 40,8 ммоль) в воде (100 мл) при охлаждении льдом добавляли карбонат натрия (8,65 г) и ацетон (80 мл). К полученной смеси добавляли воду (50 мл), 4-хлорсульфонилбензойную кислоту (2) (6 г, 27,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденную льдом 2 М соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из этилацетата (или ацетона)/гексана получали соединение (3) (6,2 г, 79,3%), $t_{пл}$ 197-199°C.

ИК (KBr, ν_{max} см⁻¹): 3500-2500, 3296, 3259, 1739, 1718, 1689, 1344, 1171.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, част./млн): 1,88 (d, J 7,2 Гц, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 7,88 (d, J 8,4 Гц, 2H), 8,11 (d, J 8,4 Гц, 2H), 8,52 (d, J 8,7 Гц, 1H), 13,35 (ушир.s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} +23,1 \pm 1,2$ (с 0,507, ДМСО, 23°C).

Элементный анализ для C₁₁H₁₃NO₆S:

рассч.: C 45,99, H 4,56, N 4,88, S 11,16,

найд.: C 45,57, H 4,40, N 4,87, S 11,10.

Стадия 2

К раствору соединения (3) (23,61 г, 82,2 ммоль) в диглиме (240 мл) добавляли оксалилхлорид (8,60 мл, 98,6 ммоль), N,N-диметилформамид (0,2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 мин. К раствору соединения (4) (12,34 г, 82,2 ммоль), пиридина (20 мл, 247 ммоль) и диглима (130

мл) при охлаждении льдом добавляли раствор ацилхлорида, полученный как описано выше, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40°C в течение 1 ч, супернатант выливали в ледяную воду (400 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч.

- 5 Полученные кристаллы отделяли фильтрованием, промывали водой, а затем растворяли в этилацетате. Органический слой последовательно промывали 2 М соляной кислотой (100 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из этилацетата/гексана
- 10 получали соединение (5) (22,64 г, 68,6%), $t_{пл}$ 148-150°C.

ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}): 3440, 3284, 1743, 1346, 1169, 1133.

^1H ЯМР (CDCl_3 , част./млн): 1,43 (d, J 7,2 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 5,35 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J 8,1 Гц, 2H), 8,03 (d, J 9,0 Гц, 2H), 8,06 (d, J 8,1 Гц, 2H), 8,36 (d, J 9,0 Гц, 2H).

- 15 $[\alpha]_D^{+17,8 \pm 1,2}$ (с 0,505, ДМСО, 24°C).

Элементный анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:
 рассчит.: C 56,84, H 4,77, N 10,47, S 7,99,
 найд.: C 57,21, H 4,77, N 10,61, S 7,89.

Стадия 3

- 20 К раствору соединения (5) (22,64 г, 56,50 ммоль) в диметилсульфоксиде (230 мл) при комнатной температуре добавляли 1 М раствор гидроксида натрия (141 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Полученный раствор натриевой соли фильтровали, промывали этилацетатом (100 мл), выливали в охлажденную льдом 2 М соляную кислоту (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом/тетрагидрофураном (10:1, 300 мл, 200
- 25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

После перекристаллизации остатка из этанола/воды получали соединение (6) (17,70 г, 81,0%), $t_{пл}$ 200-203°C. ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}): 3240, 1726, 1346, 1151.

- 30 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , част./млн): 1,20 (d, J 7,5 Гц, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 2H), 8,01 (d, J 8,1 Гц, 2H), 8,04 (d, J 8,1 Гц, 2H), 8,36 (d, J 8,1 Гц, 2H), 8,48 (m, 1H), 12,80 (ушир.s, 1H).

$[\alpha]_{365}^{-12,2 \pm 1,0}$ (с 0,502, ДМСО, 24°C).

- 35 Элементный анализ для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:
 рассчит.: C 55,80, H 4,42, N 10,85, S 8,28,
 найд.: C 55,52, H 4,46, N 10,81, S 8,23.

Пример 2

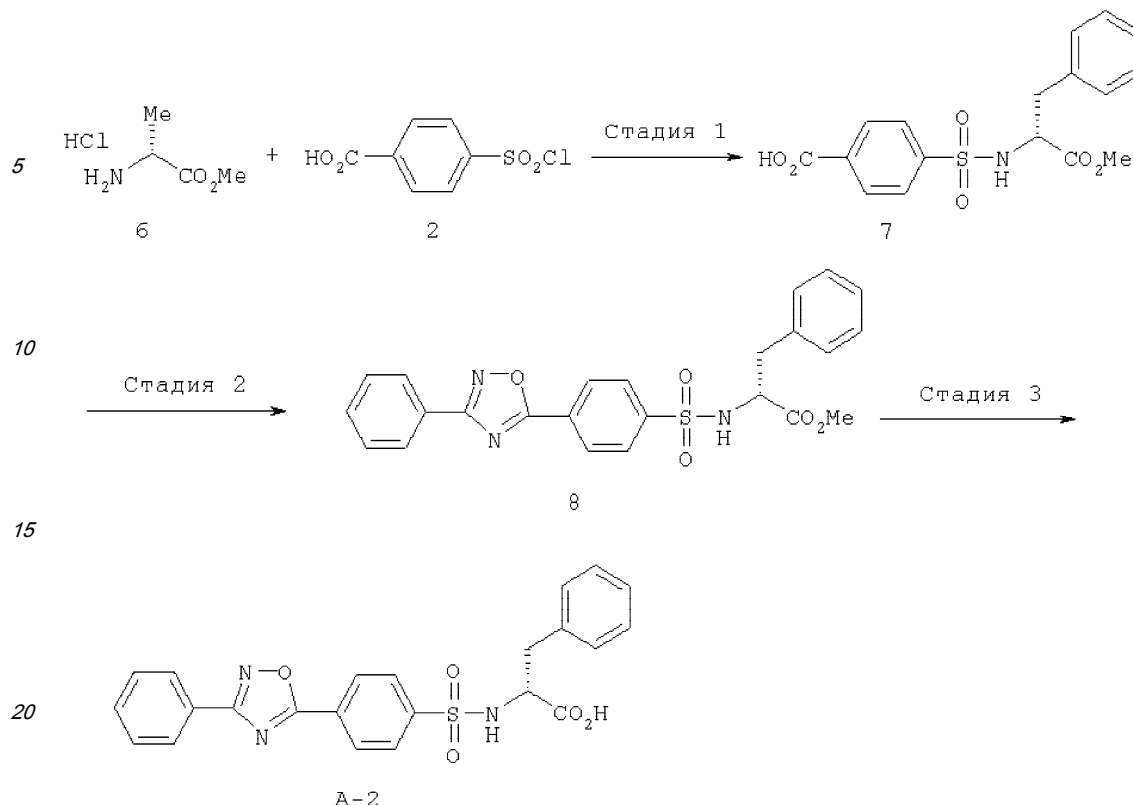
Получение соединения А-2

Схема 3

40

45

50



Стадия 1

К раствору гидрохлорида метилового эфира D-валина (6) (18,12 г, 84 ммоль) в воде (100 мл) при охлаждении льдом добавляли 2 М водный раствор карбоната натрия (61,25 мл), 4-хлорсульфонилбензойную кислоту (2) (16,09 г, 70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденную льдом 2 М соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из ацетона/гексана получали соединение (7) (21,56 г, 84,8%), $t_{пл}$ 188-189°C.

ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$ см⁻¹): 3280, 2956, 1737, 1691, 1428, 1346, 1284, 1166, 723.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, част./млн): 2,77 (dd, J 9,3, 13,5 Гц, 1H), 2,94 (dd, J 5,7, 13,5 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,01 (dt, J 6,0, 9,0 Гц, 1H), 7,08-7,23 (m, 5H), 7,66 (d, J 8,4 Гц, 2H), 7,97 (d, J 8,4 Гц, 2H), 8,69 (d, J 9,0 Гц, 1H), 13,38 (ушир.s, 1H).

$[\alpha]_D^{+25} +3,2 \pm 0,9$ (с 0,505, DMCO, 24°C).

Элементный анализ для C₁₇H₁₇NO₆S:

рассч.: C 56,19, H 4,72, N 3,85, S 8,82,

найд.: C 56,06, H 4,57, N 3,93, S 8,75.

Стадия 2

К раствору соединения (7) (20,0 г, 55 ммоль) в диглиме (200 мл) добавляли оксалилхлорид (5,67 мл, 66 ммоль), N,N-диметилформамид (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К раствору бензамидоксима (7,49 г, 55 ммоль) и диглима (75 мл), помещенному в другой реакционный сосуд, при охлаждении льдом добавляли пиридин (14,1 мл, 165 ммоль), а затем также при охлаждении льдом раствор ацилхлорида, полученный, как описано выше, и реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч и при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, супернатант выливали в ледяную воду (400 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и после перекристаллизации из ацетона/гексана получали соединение (8) (16,5 г, 64,9%), $t_{пл}$ 160-161°C.

ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$ см⁻¹): 3338, 1745, 1342, 1169.

^1H ЯМР (CDCl_3 , част./млн): 2,99-3,14 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 5,19 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,89 (d, J 8,7 Гц, 2H), 8,16-8,19 (m, 2H), 8,27 (d, J 8,7 Гц, 2H).

$[\alpha]_D^{20} -6,8 \pm 0,9^\circ$ (с 0,509, ДМСО, 24°C).

5 Элементный анализ для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

рассч.: C 62,19, H 4,57, N 9,07, S 6,92,

найд.: C 62,02, H 4,52, N 8,95, S 6,96.

Стадия 3

10 К раствору соединения (7) (4,41 г, 9,51 ммоль) в диметилсульфоксиде (85 мл) при комнатной температуре добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (28,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Полученную натриевую соль фильтровали, выливали в охлажденную льдом 2 М соляную кислоту (100 мл) и экстрагировали этилацетатом/тетрагидрофураном. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

15 После перекристаллизации остатка из этанола/воды получали соединение (8) (3,80 г, 88,8%), $t_{\text{пл.}}$ 221-222 $^\circ\text{C}$.

ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$ cm^{-1}): 3286, 1720, 1350, 1167.

20 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , част./млн): 2,74 (dd, J 9,6, 13,6 Гц, 1H), 3,00 (dd, J 5,0, 13,8 Гц, 1H), 4,00 (m, 1H), 7,02-7,22 (m, 5H), 7,56-7,72 (m, 2H), 7,79 (d, J 7,8 Гц, 2H), 8,13 (m, 2H), 8,21 (d, J 8,4 Гц, 2H), 8,63 (d, J 8,4 Гц, 1H), 12,86 (ушир.s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} +1,6 \pm 0,9^\circ$ (с 0,502, ДМСО, $24,5^\circ\text{C}$).

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

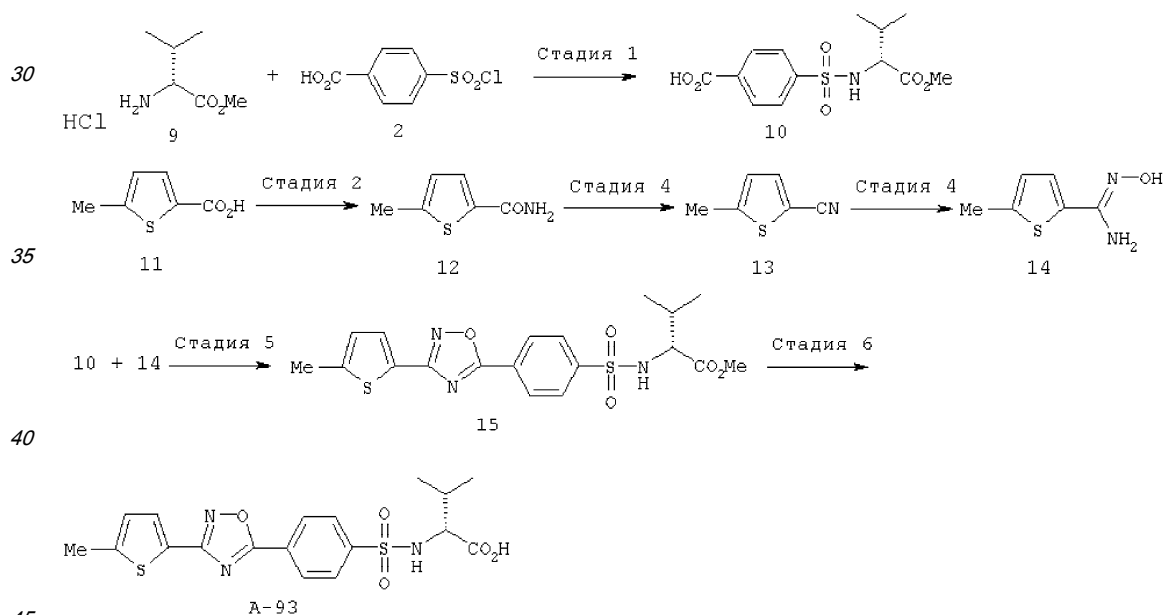
рассч.: C 61,46, H 4,26, N 9,35, S 7,13,

25 найд.: C 61,40, H 4,15, N 9,41, S 7,16.

Пример 93

Получение соединения А-93

Схема 4



Стадия 1

50 К раствору карбоната натрия (14,4 г, 135,9 ммоль) в ацетоне (100 мл) и воде (100 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид метилового эфира D-валина (9) (9,1 г, 54,3 ммоль), 4-хлорсульфонилбензойную кислоту (2) (10,0 г, 45,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденную льдом 2 М соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из этилацетата/гексана (1:3) получали соединение (10)

(9,84 г, 68,8%), $t_{пл}$ 213-215°C.

ИК (KBr, $\nu_{макс}$ см⁻¹): 3268, 2965, 1737, 1691, 1430, 1344, 1284, 1168.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, част./млн): 0,80 (t, J 6,6 Гц, 6H), 1,93 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,60 (dd, J 7,2, 9,3 Гц, 1H), 7,24-7,89 (m, 2H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,47 (d, J 9,3 Гц, 1H).

[α]_D+7,6±1,0 (с 0,502, ДМСО, 25°C).

Элементный анализ для C₁₃H₁₇NO₆S·0,1 H₂O:

рассч.: C 49,23, H 5,47, N 4,42, S 10,11,

найд.: C 49,17, H 5,36, N 4,39, S 10,30.

Стадия 2

К раствору 5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (11) (20,3 г, 143 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при охлаждении льдом добавляли N,N-диметилформамид (0,1 мл), оксалилхлорид (18,4 мл, 211 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденный льдом 28%-ный водный раствор гидроксида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из этилацетата/гексана (1:3) получали соединение (12) (19,61 г, 97,3%), $t_{пл}$ 162-163°C.

ИК (KBr, $\nu_{макс}$ см⁻¹): 3374, 3170, 1658, 1608, 1469, 1396, 1376.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, част./млн): 2,45 (s, 3H), 6,81 (dd, J 1,2, 3,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир.s, 1H), 7,53 (d, J 3,9 Гц, 1H), 7,84 (ушир.s, 1H).

Элементный анализ для C₆H₇NOS:

рассч.: C 51,04, H 5,00, N 9,92, S 22,71,

найд.: C 50,93, H 4,86, N 9,81, S 22,67.

Стадия 3

К суспензии соединения (12) (19,0 г, 135 ммоль) в толуоле (76 мл) добавляли тионилхлорид (49,0 мл, 675 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное маслообразное соединение (13) (22 г) использовали на следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (CDCl₃, част./млн): 2,54 (d, J 0,6 Гц, 3H), 6,78 (m, 1H), 7,44 (d, J 3,3 Гц, 1H).

Стадия 4

К суспензии соединения (13) (22 г) и хлорида гидроксиламмония (11,3 г, 163 ммоль) в этаноле (160 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (22,6 мл, 163 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Этанол удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из этилацетата/гексана (1:3) получали соединение (14) (11,32 г, 53,6% в расчете на две стадии).

ИК (KBr, $\nu_{макс}$ см⁻¹): 3390, 3072, 1643, 1585, 1492, 1390, 1371, 931, 808.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, част./млн): 2,39 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 6,45 (dt, J 3,3, 0,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J 3,3 Гц, 1H), 9,52 (s, 1H).

Элементный анализ для C₆H₈N₂OS:

рассч.: C 46,13, H 5,16, N 17,93, S 20,53,

найд.: C 46,09, H 5,05, N 17,87, S 20,69.

Стадия 5

К суспензии соединения (10) (9,80 г, 31,1 ммоль) в диглиме (100 мл) при комнатной температуре добавляли оксалилхлорид (3,30 мл, 98,6 ммоль), N,N-диметилформамид (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К раствору соединения (14) (4,85 г, 31,1 ммоль), пиридина (7,50 мл, 92,7 ммоль) и диглима (50 мл) при охлаждении льдом

добавляли раствор ацилхлорида, полученного, как описано выше, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 110°C в течение 4 ч.

Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Супернатант выливали в ледяную воду (400 мл), полученный кристаллический осадок отделяли
 5 фильтрованием и растворяли в этилацетате. Смесь последовательно промывали 2 М соляной кислотой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из этилацетата/гексана (1:3) получали соединение (15) (9,07 г, 67,0%), $t_{пл}$ 155-157°C.

10 ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$ см⁻¹): 3459, 3280, 1737, 1511, 1365, 1346, 1205, 1170, 1139, 1120, 755.

¹H ЯМР (CDCl₃-d₆, част./млн): 0,88 (d, J 7,2 Гц, 3H), 0,98 (d, J 6,6 Гц, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,58 (d, J 0,9 Гц, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,83 (dd, J 4,8, 9,9 Гц, 1H), 5,22 (d, J=9,9 Гц, 1H), 6,85 (dd, J 0,9, 3,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J 3,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J 8,7 Гц, 2H), 8,32 (d, J 8,7 Гц, 2H).

15 $[\alpha]_D^{+25} +2,8 \pm 0,9$ (с 0,506, ДМСО, 20°C).

Элементный анализ для C₁₉H₂₁N₃O₅S:
 рассч.: C 52,40, H 4,86, N 9,65, S 14,73,
 найд.: C 52,33, H 4,73, N 9,62, S 14,90.

Стадия 6

20 К раствору соединения (15) (9,0 г, 20,7 ммоль) в диметилсульфоксиде (186 мл) при комнатной температуре добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (62,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденную льдом 2 М соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом.
 25 Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из ацетона/воды получали соединение (А-93) (8,4 г, 96,3%), $t_{пл}$ 208-210°C.

ИК (KBr, $\nu_{\text{макс}}$ см⁻¹): 3284, 2971, 1712, 1556, 1508, 1403, 1365, 1349, 1253, 1180, 1164, 1145, 1093, 755.

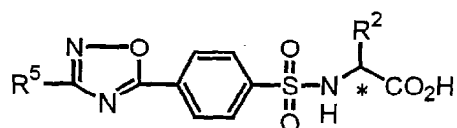
30 ¹H ЯМР(ДМСО-d₆, част./млн): 0,82 (d, J 6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J 6,6 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,61 (dd, J 6,6, 7,8 Гц, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,72 (dd, J 1,5, 3,6 Гц, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 8,29-8,25 (m, 2H), 8,37 (d, J 7,8 Гц, 1H), 12,65 (ушир.s, 1H).

$[\alpha]_D -13,4 \pm 1,1$ (с 0,509, ДМСО, 25°C).

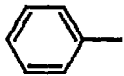
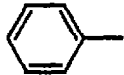
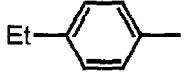
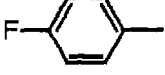
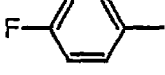
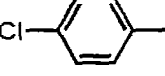
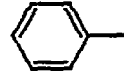
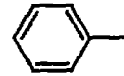
Элементный анализ для C₁₈H₁₉N₃O₅S₂:
 35 рассч.: C 51,29, H 4,54, N 9,97, S 15,22,
 найд.: C 51,05, H 4,42, N 9,92, S 15,12.

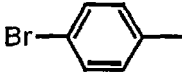
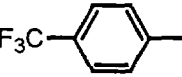
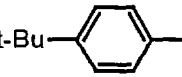
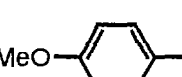
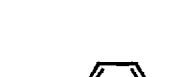
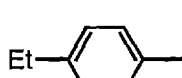
Соединения (А-3)-(А-92) и (А-94)-(А-108), описанные в таблицах 1-15, синтезировали аналогично тому, как описано выше.

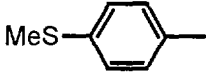
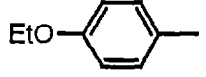
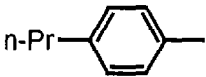
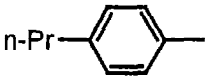
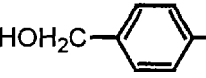
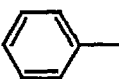
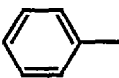
Таблицы 1-15

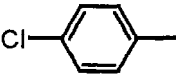
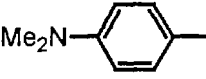
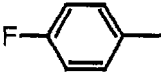
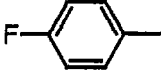
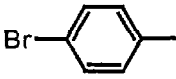
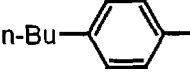


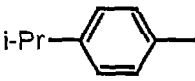
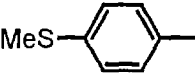
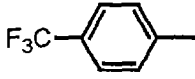
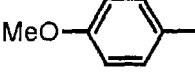
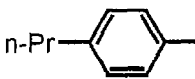
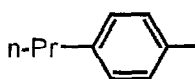
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
3	A-3	Bn		R	2,41 (s, 3H), 2,74 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 5H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,02 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,83 (ушир. s, 1H)
4	A-4	Me		R	1,21 (d, J=8,6 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,48 (m, 1H), 12,70 (ушир. s, 1H)
5	A-5	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,60 (dd, J=6,6, 7,5 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=3,6, 5,1 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=1,2, 3,6 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,30-8,38 (m, 3H), 12,63 (ушир. s, 1H)
6	A-6	Me		R	1,21 (d, J=7,5 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,02-8,08 (m, 4H), 8,34-8,40 (m, 2H), 8,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,67 (ушир. s, 1H)
7	A-7	Bn		R	1,24 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,72 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,74 (dd, J=9,3, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,81 (ушир. s, 1H)
8	A-8	Bn		S	2,41 (s, 3H), 2,74 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (d, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 5H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,02 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,83 (ушир. s, 1H)

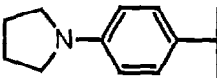
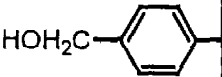
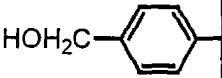
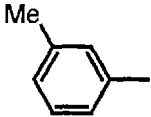
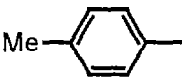
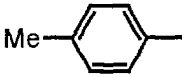
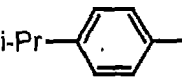
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
9	A-9	индол 3-ил метил		R	2,86 (dd, J=9,3, 14,1 Гц, 1H), 3,09(dd, J=4,2, 14,1 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 6,82-6,91 (m, 2H), 7,03-7,12(m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,58-7,70 (m, 5H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,10-8,19 (m, 2H), 8,53 (d, J=6,3 Гц, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,80 (ушир. s, 1H)
10	A-10	Me		R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,58-7,70 (m, 3H), 8,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,38 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,48 (m, 1H), 12,73 (ушир. s, 1H)
11	A-11	Bn		S	1,24 (t, J=7,8 Гц, 3H), 2,66-2,80(m, 3H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 5H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,82 (ушир. s, 1H)
12	A-12	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 8,04 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,10-8,25 (m, 2H), 8,36 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,33 (m, 1H), 12,65 (ушир. s, 1H)
13	A-13	i-Pr		S	0,82(d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85(d, J=6,6 Гц, 3H), 1,99(m, 1H), 3,61(m, 1H), 7,47(t, J=9,0 Гц, 2H), 8,04(d, J=8,4 Гц, 2H), 8,18(dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 8,36(d, J=8,4 Гц, 2H), 12,65(ушир. s, 1H)
14	A-14	i-Pr		R	0,75-0,95 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,36 (m, 1H), 12,66 (ушир. s, 1H)
15	A-15	i-Pr		R	0,75-0,95 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 3H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,25 (m, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,36 (m, 1H), 12,62 (ушир. s, 1H)
16	A-16	i-Pr		S	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 3H), 8,04 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,09-8,17 (m, 2H), 8,33 (ушир. s, 1H), 8,36 (d, J=7,8 Гц, 2H), 12,63 (ушир. s, 1H)

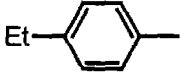
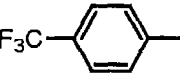
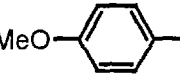
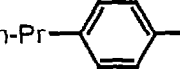
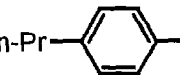
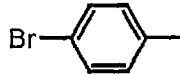
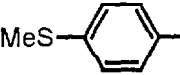
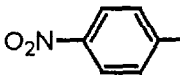
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
5 17	A-17	i-Pr		R	0,75-0,95 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,36 (m, 1H), 12,66 (ушир. s, 1H)
10 18	A-18	i-Pr		R	0,75-0,95 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 7,95-8,10 (m, 4H), 8,30-8,50 (m, 5H), 8,40 (m, 1H), 12,66 (ушир. s, 1H)
15 19	A-19	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,98 (m, 1H), 3,61 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,01-8,08 (m, 4H), 8,30-8,39 (m, 3H), 12,61 (ушир. s, 1H)
20 20	A-20	i-Pr		R	0,75-0,95 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,35 (m, 1H), 12,45 (ушир. s, 1H)
25 21	A-21	i-Pr		R	0,75-1,10 (m, 9H), 1,20-1,45 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,31 (m, 1H)
30 22	A-22	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,24 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,71 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,61 (dd, J=5,4, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,01-8,07 (m, 4H), 8,32-8,38 (m, 3H), 12,63 (ушир. s, 1H)
35 23	A-23	i-Pr		S	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,24 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,72 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,61 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,7 Гц, 4H), 8,33 (ушир. s, 1H), 8,35 (d, J=8,1 Гц, 2H), 12,65 (ушир. s, 1H)
40 24	A-24	i-Pr		R	0,83 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,86 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,26 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,98 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,61 (dd, J=6,6, 8,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,1 Гц, 4H), 8,30-8,39 (m, 3H), 12,63 (ушир. s, 1H)

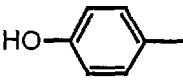
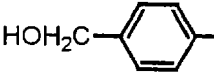
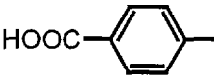
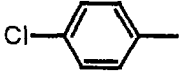
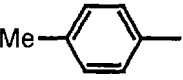
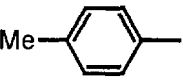
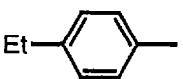
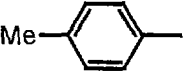
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
25	A-25	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,61 (dd, J=6,0, 8,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,29-8,38 (m, 3H), 12,62 (ушир. s, 1H)
26	A-26	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,61 (dd, J=5,7, 8,4 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 8,00-8,06 (m, 4H), 8,28-8,37 (m, 3H), 12,62 (ушир. s, 1H)
27	A-27	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,50-1,80 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,66 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,61 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,8, 2H), 8,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 12,70 (ушир. s, 1H)
28	A-28	i-Pr		S	0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,56-1,74 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,66 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,60 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 4H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,1 Гц, 2H), 12,66 (ушир. s, 1H)
29	A-29	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,99 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,40 (ушир. s, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,08 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,31-8,42 (m, 3H), 12,69 (ушир. s, 1H)
30	A-30	Bn		R	2,75 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,4, 13,5 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 12,81 (ушир. s, 1H)
31	A-31	Bn		S	2,75 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,4, 13,5 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 12,82 (ушир. s, 1H)

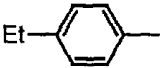
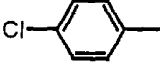
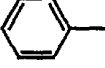
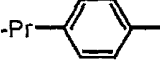
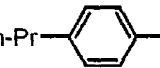
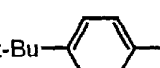
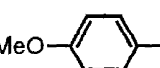
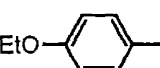
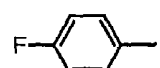
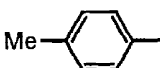
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
32	A-32	Bn		R	2,74 (dd, J=9,3, 13,8 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,8 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,14 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,58 (m, 1H), 12,77 (ушир. s, 1H),
33	A-33	Bn		R	2,76 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,78 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,91 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,18 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 12,80 (ушир. s, 1H),
34	A-34	Bn		R	2,75 (dd, J=9,6, 13,8 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,4, 13,8 Гц, 1H), 3,98 (dt, J=5,1, 9,0 Гц, 1H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 2H), 8,14-8,23 (m, 4H), 8,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,81 (ушир. s, 1H)
35	A-35	Bn		S	2,74 (dd, J=9,6, 13,2 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=4,8, 13,2 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 5H), 7,47 (t, J=9,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,14-8,25 (m, 4H), 8,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 12,84 (ушир. s, 1H)
36	A-36	Bn		R	2,75 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,79 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,60 (m, 1H), 12,75 (ушир. s, 1H),
37	A-37	Bn		R	0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,25-1,45 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H), 2,69 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,99 (dd, J=4,8, 13,6 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,60 (ушир. s, 1H)

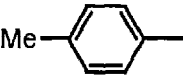
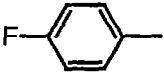
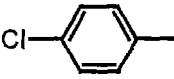
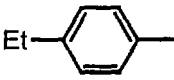
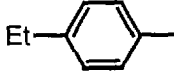
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
38	A-38	Bn		R	1,26 (d, J=6,6 Гц, 6H), 2,75 (dd, J=9,6, 13,8 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,7, 13,8 Гц, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,98 (dt, J=5,7, 9,0 Гц, 1H), 7,12-7,22 (m, 5H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,05 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,82 (ушир. s, 1H)
39	A-39	Bn		R	2,56 (s, 3H), 2,75 (dd, J=9,3, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,98 (dt, J=5,7, 9,0 Гц, 1H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,81 (ушир. s, 1H)
40	A-40	Bn		R	2,75 (dd, J=9,6 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=5,1, 13,8 Гц, 1H), 3,98 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H), 7,80 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,23 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,63 (d, J=9,3 Гц, 1H), 12,84 (ушир. s, 1H)
41	A-41	Bn		R	2,74 (dd, J=9,8, 13,6 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,2, 13,6 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 7H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12,84 (ушир. s, 1H)
42	A-42	Bn		R	0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,55-1,80 (m, 2H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,74 (dd, J=9,6, 13,6 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,4 Гц, 13,6 Гц, 2H), 3,97 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,62 (d, J=9,2 Гц, 1H), 13,50 (m, 1H)
43	A-43	Bn		S	0,93 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,58-1,73 (m, 2H), 2,67 (t, J=8,1 Гц, 2H), 2,75 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,81 (ушир. s, 1H)

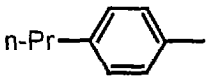
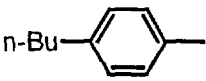
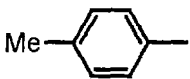
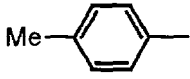
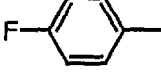
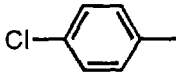
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
44	A-44	Bn		R	1,90-2,10 (m, 4H), 2,74 (dd, J=9,8, 13,2 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,10-3,50 (m, 4H), 3,96(m, 1H), 6,69 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,05-7,25 (m, 5H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,17(d, J=8,8 Гц, 2H), 8,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 12,70 (ушир. s, 1H)
45	A-45	Bn		R	2,75 (dd, J=10,2, 13,5 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,98 (dt, J=5,4, 8,7 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,40 (ушир. s, 1H), 7,08-7,24 (m, 5H), 7,57 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,09 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,21 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 12,84 (ушир. s, 1H)
46	A-46	Bn		S	2,75 (dd, J=9,6, 13,8 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,8 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,40 (ушир. s, 1H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,09 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,21 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 12,85 (ушир. s, 1H)
47	A-47	Bn		R	2,44 (s, 3H), 2,75 (dd, J=9,6, 13,8 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,4, 13,8 Гц, 1H), 3,98 (dt, J=4,5, 9,0 Гц, 1H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,43-7,54 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,90-7,96 (m, 2H), 8,18-8,24 (m, 2H), 8,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,80 (ушир. s, 1H)
48	A-48	Me		R	1,21 (d, J=7,0 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,48 (m, 1H), 12,70 (m, 1H)
49	A-49	Me		S	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,44 (ушир. s, 1H), 12,73 (ушир. s, 1H)
50	A-50	Me		R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,26 (d, J=6,9 Гц, 6H), 3,00 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,46 (d, J=7,5 Гц, 1H), 12,63 (ушир. s, 1H)

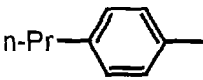
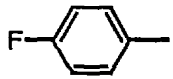
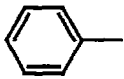
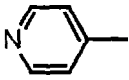
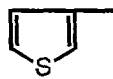
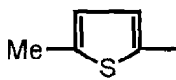
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
51	A-51	Me	Et- 	R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,71 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (m, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,00-8,08 (m, 4H), 8,37 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,66 (ушир. s, 1H)
52	A-52	Me	F ₃ C- 	R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,40 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,05 (m, 1H), 12,60 (m, 1H)
53	A-53	Me	MeO- 	R	1,21 (dd, J=7,4 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 7,16 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,68 (ушир. s, 1H)
54	A-54	Me	n-Pr- 	R	0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,50-1,75 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,88 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,48 (m, 1H), 12,70 (ушир. s, 1H)
55	A-55	Me	n-Pr- 	S	0,92 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,20 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,57-1,72 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,47 (m, 1H), 12,74 (ушир. s, 1H)
56	A-56	Me	Br- 	R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,13-8,21 (m, 2H), 8,34-8,40 (m, 2H), 8,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 12,67 (ушир. s, 1H)
57	A-57	Me	MeS- 	R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,47 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,36 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,68 (ушир. s, 1H)
58	A-58	Me	O ₂ N- 	R	1,21 (d, J=7,5 Гц, 3H), 3,89 (m, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,34-8,42 (m, 4H), 8,43-8,54 (m, 3H), 12,71 (ушир. s, 1H)

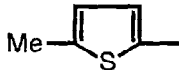
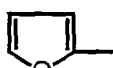
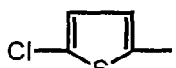
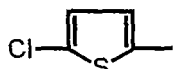
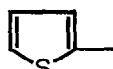
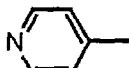
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
59	A-59	Me		R	1,21 (d, J=6,9 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,91-7,98 (m, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 10,21 (ушир. s, 1H), 12,67 (ушир. s, 1H)
60	A-60	Me		R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,40 (ушир. s, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,70 (ушир. s, 1H)
61	A-61	Me		R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,89 (m, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,17 and 8,24 (ABq, J=8,7 Гц, 4H), 8,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,70-12,30 (ушир. s, 2H)
62	A-62	- CH ₂ C H ₂ SMe		R	1,69-1,96 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,26-2,50 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,70(d, J=9,0 Гц, 2H), 8,04 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,13 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,50 (d, J=7,2 Гц, 1H), 12,78 (ушир. s, 1H)
63	A-63	- CH ₂ C H ₂ SMe		R	1,69-1,97 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,26-2,51 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,02 (t, 7,8 Гц, 4H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,50 (m, 1H), 12,78 (ушир. s, 1H)
64	A-64	4-OH- Ph		R	2,42 (s, 3H), 4,84 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,26 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,86 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,88 (ушир. s, 1H)
65	A-65	4-OH- Ph		R	1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,72 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,85 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,26 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,86 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,84 (m, 1H)
66	A-66	H			2,41 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,7 Гц, 2H), 12,78 (ушир. s, 1H)

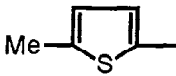
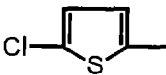
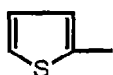
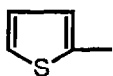
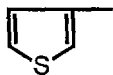
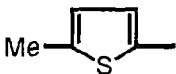
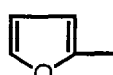
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
5 67	A-67	H	Et- 		1,24 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,72 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 7,46 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,37 (d, J=8,7 Гц, 2H)
10 68	A-68	H	Cl- 		3,77 (d, J=4,2 Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,13 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 12,63 (ушир. s, 1H)
15 69	A-69	H			3,70 (d, J=5,4 Гц, 2H), 7,58-7,64 (m, 3H), 8,06 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,10-8,15 (m, 4H), 8,38 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,38 (d, J=5,4 Гц, 1H), 12,74 (ушир. s, 1H)
20 70	A-70	H	i-Pr- 		1,26 (d, J=6,9 Гц, 6H), 3,00 (m, 1H), 3,70 (d, J=5,1 Гц, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 8,01-8,09 (m, 4H), 8,33-8,41 (m, 3H), 12,72 (ушир. s, 1H)
25 71	A-71	H	n-Pr- 		0,92 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,50-1,75 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,40 (m, 1H), 12,70 (m, 1H)
30 72	A-72	H	t-Bu- 		1,34 (s, 9H), 3,70 (d, J=5,4 Гц, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,02-8,09 (m, 4H), 8,34-8,41 (m, 3H), 12,73 (ушир. s, 1H)
35 73	A-73	H	MeO- 		3,70 (d, J=5,1 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,13-7,19 (m, 2H), 8,02-8,08 (m, 4H), 8,33-8,41 (m, 3H), 12,70 (ушир. s, 1H)
40 74	A-74	H	EtO- 		1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H), 3,71 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 8,01-8,10 (m, 4H), 8,33-8,41 (m, 3H), 12,72 (ушир. s, 1H)
45 75	A-75	H	F- 		3,69 (s, 2H), 7,47 (t, J=8,7 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,17 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,18 (d, J=9,3 Гц, 2H), 8,37 (d, J=8,7 Гц, 2H), 12,75 (ушир. s, 1H)
50 76	A-76	индол- 3-ил- метил	Me- 	R	2,42 (s, 3H), 2,86 (dd, J=9,3, 14,4 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=4,8, 14,4 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,79 (ушир. s, 1H)

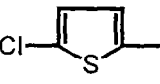
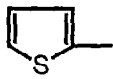
При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
77	A-77	индол- 3-ил- метил		S	2,42 (s, 3H), 2,86 (dd, J=9,3, 14,4 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=4,8, 14,4 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,79 (ушир. s, 1H)
78	A-78	индол- 3-ил- метил		R	2,86 (dd, J=9,6, 14,7 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=4,5, 14,7 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,97 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,16-8,23 (m, 2H), 8,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 10,72 (s, 1H), 12,75 (ушир., 1H)
79	A-79	индол- 3-ил- метил		R	2,86 (dd, J=9,9, 14,1 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=4,2, 14,1 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,55 (m, 1H), 10,73 (s, 1H) 12,80 (ушир. s, 1H),
80	A-80	индол- 3-ил- метил		R	1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,73 (J=7,5 Гц, 2H), 2,86 (dd, J=9,6, 14,1 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=5,4, 14,1 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,99 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,51 (d, J=8,7 Гц, 1H), 10,72 (s, 1H), 12,75 (ушир., 1H)
81	A-81	индол- 3-ил- метил		S	1,25 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,73 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,86 (dd, J=9,3, 14,1 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=4,8, 14,1 Гц, 1H), 3,94 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,53 (m, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,86 (ушир. s, 1H)

При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
82	A-82	индол- 3-ил- метил		S	0,93 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,59-1,74 (m, 2H), 2,68 (t, J=8,1 Гц, 2H), 2,86 (dd, J=9,9, 14,7 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=5,1, 14,1 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 6,83-7,02 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 10,72 (s, 1H), 12,77 (ушир. s, 1H)
83	A-83	индол- 3-ил- метил		R	0,92 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,28-1,41 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 2,69 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,87 (dd, J=9,0, 14,1 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=5,1, 14,7 Гц, 1H), 3,92 (m, 1H), 6,86-6,89 (m, 2H), 7,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,98 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,40 (ушир. s, 1H), 10,70 (s, 1H)
84	A-84	i-Bu		R	0,75 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,35-1,52 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,98-8,06 (m, 4H), 8,33-8,39 (m, 2H), 8,46 (d, J=8,7 Гц, 1H), 12,64 (ушир. s, 1H)
85	A-85	i-Bu		S	0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,45 (m, 1H), 12,60 (ушир., 1H)
86	A-86	i-Bu		R	0,75 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,35-1,52 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,14-8,22 (m, 2H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,63 (ушир. s, 1H)
87	A-87	i-Bu		R	0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,35-1,52 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,34-8,40 (m, 2H), 8,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,63 (ушир. s, 1H)

При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
88	A-88	i-Bu		S	0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,92 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,65 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,36 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,45 (m, 1H), 12,61 (ушир., 1H)
89	A-89	4-OH-Bn		R	2,62 (dd, J=9,3, 13,8 Гц, 1H), 2,87 (d, J=5,1, 13,8 Гц, 1H), 3,88 (m, 1H), 6,52 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,47 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,14-8,25 (m, 4H), 8,54 (d, J=8,7 Гц, 1H), 9,12 (ушир. s, 1H), 12,76 (ушир. s, 1H)
90	A-90	4-OH-Bn		R	2,62 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,87 (dd, J=5,4, 13,5 Гц, 1H), 3,86 (ушир. s, 1H), 6,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54-7,71 (m, 3H), 7,78 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,11-8,15 (m, 2H), 8,22 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,53 (ушир. s, 1H), 9,12 (s, 1H), 12,78 (ушир. s, 1H)
91	A-91	i-Pr		R	0,75-0,85 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 7,99-8,00 (m, 4H), 8,38-8,50 (m, 3H), 8,82 (d, J=6,2 Гц, 2H), 12,45 (m, 1H)
92	A-92	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,61 (dd, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=3,0, 5,1 Гц, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,30-8,37 (m, 3H), 8,40 (dd, J=1,2, 3,0 Гц, 1H), 12,63 (ушир. s, 1H)
93	A-93	i-Pr		R	0,82 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,61 (dd, J=6,6, 7,8 Гц, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,72 (dd, J=1,5, 3,6 Гц, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 8,29-8,35 (m, 2H), 8,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,65 (ушир. s, 1H)

При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
94	A-94	i-Pr		S	0,81 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,60 (dd, J=6,3, 8,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,32 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,35 (m, 1H), 12,66 (ушир., 1H)
95	A-95	i-Pr		R	2,74 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (dt, J=5,1, 9,0 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=1,8, 3,3 Гц, 1H), 7,08-7,21 (m, 5H), 7,38 (dd, J=0,6, 3,3 Гц, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 8,06 (dd, J=0,6, 1,8 Гц, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H), 8,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,82 (ушир. s, 1H)
96	A-96	i-Pr		R	0,81 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 3,60 (t, J=6,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,29-8,39 (m, 3H), 12,63 (ушир. s, 1H)
97	A-97	i-Pr		S	0,81 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,84 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 3,60 (dd, J=6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,35 (m, 1H)
98	A-98	Bn		R	2,74 (dd, J=9,6, 14,1 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=5,4, 14,1 Гц, 1H), 3,97 (dt, J=4,8, 9,0 Гц, 1H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,31 (dd, J=3,6, 4,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,93 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,84 (ушир. s, 1H)
99	A-99	Bn		R	2,74 (dd, J=9,2, 13,6 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=5,0, 13,6 Гц, 1H), 4,00 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=5,8 Гц, 2H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,62 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,87 (d, J=5,2 Гц, 2H), 12,80 (m, 1H)

При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
100	A-100	Bn		R	2,56 (s, 3H), 2,74 (dd, J=9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=4,8, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (dt, J=4,8, 9,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=1,2, 3,6 Гц, 1H), 7,08-7,21 (m, 5H), 7,72 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 8,13-8,20 (m, 2H), 8,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,83 (ушир. s, 1H)
101	A-101	Bn		R	2,74 (dd, J=9,3, 13,5 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=4,8, 13,5 Гц, 1H), 3,97 (dt, J=5,1, 9,0 Гц, 1H), 7,07-7,21 (m, 5H), 7,37 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,79 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 8,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 12,80 (ушир. s, 1H)
102	A-102	Me		R	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,32 (dd, J=3,6, 4,8 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=1,2, 3,6 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 4,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 12,68 (ушир. s, 1H)
103	A-103	Me		S	1,21 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,32 (dd, J=3,6, 5,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=1,2, 3,6 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 5,1 Гц, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,32-8,38 (m, 2H), 8,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 12,70 (ушир. s, 1H)
104	A-104	Me		R	1,21 (d, J=7,5 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,67 (dd, J=1,2, 4,8 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=3,3, 4,8 Гц, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,32-8,38 (m, 2H), 8,40 (dd, J=1,2, 3,3 Гц, 1H), 8,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 12,67 (ушир. s, 1H)
105	A-105	Me		R	1,21 (d, J=7,5 Гц, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,30-8,37 (m, 2H), 8,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 12,71 (ушир. s, 1H)
106	A-106	Me		R	1,20 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,81 (dd, J=1,5, 3,3 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=0,9, 3,3 Гц, 1H), 8,02-8,07 (m, 3H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 12,70 (ушир. s, 1H)

При- мер №	Соед. №	R ²	R ⁵	*	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
107	A-107	Me		R	1,20 (d, J=7,5 Гц, 3H), 3,87 (m, 1H), 7,36 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,30-8,36 (m, 2H), 8,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,67 (ушир. s, 1H)
108	A-108	индол 3-ил- метил		R	2,86 (dd, J=9,6, 14,4 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=4,8, 14,4 Гц, 1H), 3,95 (dt, J=4,2, 9,0 Гц, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 7,05 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,62 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,92-7,98 (m, 4H), 8,52 (d, J=9,0 Гц, 1H), 10,72 (s, 1H), 12,77 (ушир. s, 1H)

Биологические испытания

Пример 1

Выделение и очистка матричных металлопротеиназ (ММП)

ММП-2 получали на фирме Calbiochem-Novabiochem International Inc., ММП-9 получали на фирме Calbiochem-Novabiochem International Inc.

Фрагмент ДНК, соответствующий каталитическому домену ММП-8 (⁹⁹Phe~²⁶²Gly), амплифицировали методом ПЦР с использованием специфических праймеров и кДНК из костного мозга человека, которые являются коммерческими препаратами. Фрагмент ДНК клонировали в векторе экспрессии E.coli pTrc99A, содержащем последовательность His-tag и участок расщепления энтерокиназой. Экспрессию каталитического домена ММП-8 индуцировали добавлением ИПТГ (изопропил-β-D-тиогалактопиранозид), при этом получали осадок клеток, содержащий каталитический домен ММП-8. (При этом использовали частично модифицированный метод, описанный в статье Thau F. Ho, M. Walid Qoronfleh, Robert C. Wahl, Trica A. Pulvino, Karen J. Vavra, Joe Falvo, Tracey M. Banks, Patricia G. Brake и Richard B. Ciccarelli, Gene expression, purification and characterization of recombinant human neutrophil collagenase, Gene, 146, 297-301 (1994)). Выделение ММП-8 из клеточного осадка проводили стандартными методами.

После растворения клеточного осадка в 6 М мочеvine раствор наносили на сорбент для металлохелатной хроматографии. В дальнейшем для удаления мочеvine и ренатурации ММП-8 использовали диализ, при этом получали активную ММП-8.

Пример 2

Определение ингибирующей активности в отношении ММП

Ферментативную активность ММП определяли с использованием метода, описанного в статье C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy, A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases, FEBS Lett., 296, 263-266 (1992). Субстрат (МОСAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂) получали на фирме Peptide Institute Inc., Осака, Япония.

Определение ингибирующей активности (IC₅₀) проводили с использованием следующих четырех методов:

- а) Взаимодействие с субстратом, ферментом (ММП) и ингибитором.
- б) Взаимодействие с субстратом и ингибитором в отсутствии фермента.
- в) Взаимодействие с субстратом и ферментом в отсутствии ингибитора.
- г) Взаимодействие только с субстратом.

Величину IC₅₀ рассчитывали по следующей формуле с использованием величин флуоресценции, полученных при использовании вышеуказанных четырех методов (а-г).

$$\% \text{ ингибирования} = \{1 - (a - b) / (b - g)\} \times 100$$

Величина IC_{50} означает концентрацию, которая необходима для ингибирования ферментативной активности на 50%.

Результаты представлены в таблице 16.

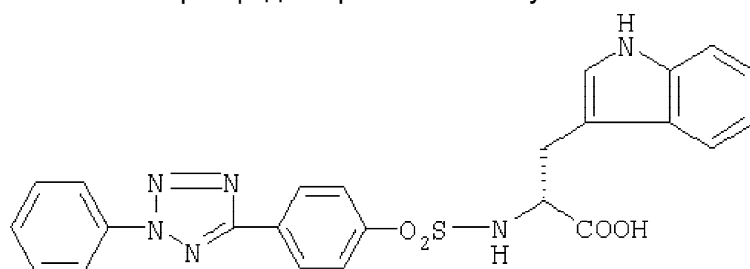
Таблица 16

Таблица 16			
Соединение №	ММП-2 (нМ)	ММП-8 (нМ)	ММП-9 (нМ)
A-1	30	>1000	470
A-2	53	>1000	>1000
A-3	15	775	384
A-4	26	>1000	190
A-5	30	610	>1000
A-6	50	>1000	>1000
A-7	8	>1000	78
A-8	51	>1000	479
A-9	18	>1000	566
A-10	65	>1000	>1000
A-93	6	88	47

Пример 3

Метод оценки противоопухолевого действия с использованием искусственного метастазирования в легких карциномы легких мышей Льюис

Клетки карциномы легкого мышей Льюис (4×10 клеток) прививали в хвостовую вену мышей линии BDF1. Анализируемые соединения суспендировали в носителе (0,5%-ный раствор метилцеллюлозы) и пятикратно вводили мышам пероральным способом (за 4 ч до прививки опухоли и через 1, 24, 48 и 72 ч после прививки опухоли). Дозы соединений составляли 20 и 200 мг/кг или 2 и 20 мг/кг. Через 14 сут после прививки опухоли в легких подопытных мышей подсчитывали число колоний опухолевых клеток и оценивали противоопухолевое действие анализируемых соединений. Соединение (В-1) использовали в качестве образца для сравнения. Результаты испытаний приведены в таблице 17.



(B-1)

Таблица 17

Таблица 17				
Пример №	Соединение №	Количество (мг/кг)	Число колоний (сред. знач. $\pm$ CO ⁺)	Ингибирование (%)
3-1	Контроль	-	42,8 $\pm$ 12,7	0
	В-1	20	26,5 $\pm$ 19,5	38
	В-1	200	23,0 $\pm$ 7,6*	46
	А-1	20	20,2 $\pm$ 13,3*	53
	А-1	200	13,3 $\pm$ 11,8**	69
	А-4	20	19,2 $\pm$ 9,4**	55
	А-4	200	23,3 $\pm$ 12,8*	46
	А-7	20	18,8 $\pm$ 6,9**	56
	А-7	200	21,7 $\pm$ 9,6**	49
	А-8	20	18,8 $\pm$ 11,4**	56
	А-8	200	15,7 $\pm$ 5,5**	63
	А-10	20	24,5 $\pm$ 7,8*	43
	А-10	200	25,2 $\pm$ 17,0	41
3-2	Контроль	-	55,2 $\pm$ 13,6	0
	В-1	20	34,8 $\pm$ 14,5*	37

	B-1	200	38,3±20,7	31
	A-2	20	34,8±19,5	37
	A-2	200	30,2±13,9*	45
	A-5	20	41,8±22,5	24
	A-5	200	34,8±12,1*	37
	A-6	20	40,8±13,5	26
	A-6	200	24,0±9,7**	57
	A-9	20	38,7±5,8*	30
	A-9	200	27,0±9,7**	51
3-3	Контроль	-	61,8±7,9	0
	B-1	2	53,5±18,5	14
	B-1	20	37,5±13,0**	39
	A-93	2	36,3±9,2**	41
	A-93	20	30,8±10,8**	50
*CO - стандартное отклонение				

В таблице 16 показано, что исследуемые соединения селективно ингибируют ММП-2. В таблице 17 показано, что исследуемые соединения обладают значительным ингибирующим действием в отношении метастазирования и роста опухолевых клеток.

Примеры получения лекарственных составов

Состав 1

Гранулы получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиенты: Соединение формулы (I) 10 мг	
Лактоза	700 мг
Кукурузный крахмал	274 мг
НПС-L	16 мг
1000 мг	

Соединение формулы (I) и лактозу просеивали через сито 60 меш. Кукурузный крахмал просеивали через сито 120 меш. Затем компоненты смешивали в смесителе с двойной оболочкой. К смеси добавляли водный раствор НПС-L (гидроксипропилцеллюлоза с низкой вязкостью) и полученную смесь замешивали до получения однородной массы, гранулировали (с помощью экструзии через отверстия размером от 0,5 до 1 мм) и сушили. Полученные таким образом гранулы просеивали через вибрационное сито (12/60 меш) с получением гранул.

Состав 2

Порошки для заполнения капсул получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиенты: Соединение формулы (I) 10 мг	
Лактоза	79 мг
Кукурузный крахмал	10 мг
Стеарат магния	1 мг
100 мг	

Соединение формулы (I) и лактозу просеивали через сито 60 меш. Кукурузный крахмал просеивали через сито 120 меш. Указанные компоненты и стеарат магния смешивали в смесителе с двойной оболочкой. После 10-кратного растирания смесью (100 мг) заполняли твердую желатиновую капсулу №5.

Состав 3

Гранулы для заполнения капсул получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиенты: Соединение формулы (I) 15 мг	
Лактоза	90 мг
Кукурузный крахмал	42 мг
НПС-L	3 мг
150 мг	

Соединение формулы (I) и лактозу просеивали через сито 60 меш. Кукурузный крахмал просеивали через сито 120 меш. После смешивания компонентов добавляли водный раствор НРС-L и полученную смесь замешивали до получения однородной массы, гранулировали и сушили. Затем высушенные гранулы смазывали (увлажняли) и массой 150 мг заполняли твердую желатиновую капсулу №4.

Состав 4

Таблетки получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиенты:	Соединение формулы (I)	10 мг
	Лактоза	700 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
	КМЦ-Na	15 мг
	Стеарат магния	5 мг
		150 мг

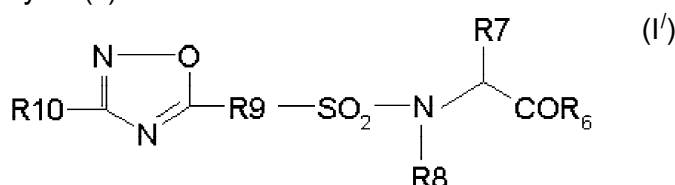
Соединение формулы (I), лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и КМЦ-Na (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) просеивали через сито 60 меш, а затем смешивали. Полученную смесь смешивали со стеаратом магния с получением порошкообразной смеси, которую прессовали, получая таблетки массой 150 мг.

Промышленная применимость

Сульфонамидные производные, содержащие оксадиазольные кольца по настоящему изобретению, обладают ингибирующей активностью в отношении металлопротеазы, прежде всего, ММП-2, и могут быть использованы в качестве агентов для лечения или профилактики злокачественных опухолевых заболеваний.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I')



где

R⁶ означает гидроксил,

R⁷ означает метил, изопропил, изобутил, бензил или индол-3-илметил,

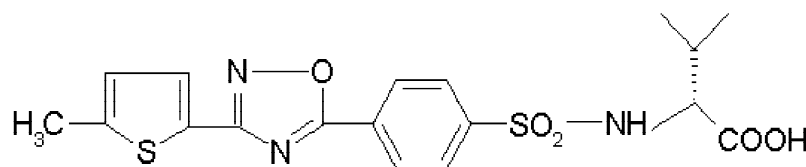
R⁸ означает водород,

R⁹ означает фенилен,

R¹⁰ означает тиенил, фурил или пиридил, необязательно замещенный низшим алкилом или галогеном;

его производные, представляющие собой сложный эфир, ацилоксипроизводные или аминопроизводные или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1 формулы



его производные, представляющие собой сложный эфир, ацилоксипроизводные или аминопроизводные или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Лекарственное средство для лечения или предупреждения рака, содержащее соединение по п. 1 или 2.

4. Лекарственное средство для профилактики метастазирования, содержащее

соединение по п. 1 или 2.

5. Способ лечения рака у млекопитающего введением млекопитающему, включая человека, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или 2.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50