

Область техники

Настоящее изобретение относится к производным сульфонида, предназначенным для использования в качестве фармацевтически активных соединений, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные производные сульфонида. В частности, настоящее изобретение относится к производным сульфонида, обладающим высокой модулирующей, преимущественно ингибирующей, активностью в отношении функции JNK (jun-киназы) или путей передачи сигналов, и соответственно которые являются поэтому особенно полезными для лечения и/или профилактики заболеваний аутоиммунной и нервной системы. Настоящее изобретение далее относится к новым производным сульфонида и способам их получения.

Предпосылки изобретения

Апоптоз предполагает комплексную деформацию мембраны и органелл клетки в процессе ее запрограммированной гибели. В ходе указанного процесса клетка активирует внутреннюю программу самоуничтожения и систематически разрушает себя. При этом может наблюдаться следующая последовательность событий.

Поверхность клетки начинает пузыриться и экспрессирует профагоцитарные сигналы. Затем вся умирающая клетка распадается на мембраносвязанные пузырьки, которые быстро и полностью удаляются под действием фагоцитоза при минимальном повреждении окружающей ткани.

Затем данная клетка отделяется от соседних клеток.

Ядро клетки также характеризуется типичной картиной морфологических изменений в процессе генетического "самоубийства", в соответствии с которой хроматин конденсируется и специфически расщепляется на фрагменты ДНК.

Гибель нервных клеток имеет важное значение для нормального развития нервной системы. Очевидно, что гибель развивающихся нейронов зависит от размера иннервируемой мишени, более вероятна гибель клеток с меньшим числом синаптических партнеров, чем клеток с несколькими образовавшимися синапсами. Это может отражать процесс, уравнивающий относительное число пре- и постсинаптических нейронов в развивающейся нервной системе. Несмотря на предположение, что гибель нервной клетки представляет собой апоптоз, лишь недавно было окончательно установлено, что нейроны в развивающемся головном мозге грызунов подвергаются именно апоптозу, о чем свидетельствуют морфология и фрагментация ДНК. Поскольку гибель клетки в процессе развития, очевидно, не является патологическим процессом, то можно предположить, что клетки фактически прекращают свое существование. Гибель нейронов происходит в соответствии с апоптозным или некротическим процессом вслед за травматическим повреждением нерва или в случае нейродегенеративных заболеваний. Многие факторы имеют важное значение для приведения в действие механизма запрограммированной гибели клетки. К факторам, вызывающим апоптоз нейронов, относятся члены семейства SAPK/JNK, представляющие собой подсемейство MAP-киназ (МАРК).

МАРК (митогенактивируемые протеинкиназы), являются серин/треонинкиназами, которые активируются двойным фосфорилированием по остаткам треонина и тирозина. В клетках млекопитающих существует по крайней мере три отдельных, но параллельных пути доставки информации к МАРК под действием внеклеточных раздражителей. Указанные пути включают каскады киназ, активирующие ERK (внеклеточные регулируемые киназы), JNK (N-концевые c-Jun киназы) и p38/CSBP киназы. Передача стрессовых внеклеточных сигналов происходит по путям, включающим как JNK, так и p38 киназы, при этом путь, включающий ERK, прежде всего служит для передачи митогенных/дифференциальных сигналов к ядрам клеток. Каскады SAPK представляют собой подсемейство семейства митогенактивирующих протеинкиназ, которые активируются различными внешними раздражителями, включая разрушение ДНК под действием УФ-излучения, TNF- α , IL-1 β , церамида, стресса клеток и реакционноспособных видов кислорода, и характеризуются различной субстратной специфичностью. Трансдукция сигналов через MKK4/JMK или MKK3/p38 вызывает фосфорилирование индукторных факторов транскрипции, c-Jun и ATF2, которые начинают действовать в качестве гомодимеров или гетеродимеров, иницируя транскрипцию эфektorов нижней области.

c-Jun является белком, образующим гомодимеры и гетеродимеры (например, с c-Fos) с целью продуцирования трансактивирующего комплекса AP, который необходим для активации многих генов (например, матричных металлопротеиназ), участвующих в воспалительной реакции. JNK были обнаружены в связи с открытием того, что несколько различных раздражителей, таких как УФ-излучение и TNF- α , вызывают фосфорилирование c-Jun по специфическим остаткам серина у N-конца белка.

В недавней публикации Xie X et al. (Structure 1998, 6 (8); 983-991) высказано предположение, что для апоптоза нейронов, вызванного удалением NGF у крыс PC-12 и симпатических нервных клеток верхнего шейного ганглия (SCG), необходима активация путей трансдукции сигнала под действием стресса. Ингибирование специфических киназ, а именно MAP-киназы - киназы 3 (MKK3) и MAP-киназы - киназы 4 (MKK4) или c-Jun (часть каскада MKK-4) может быть достаточным для предотвращения апоптоза (см. также Kumagai Y et al., in Brain Res. Mol. Brain Res., 1999, 67(1), 10-17 and Yang D.D. et al., in Nature, 1997, 389 (6653); 865-870). В течение нескольких часов после удаления NGF в нейронах SCG

происходит сильное фосфорилирование c-Jun и увеличение уровней белка. Аналогичным образом, в клетках крыс PC-12, лишенных NGF, JNK и p38, значительно замедляется активация при ингибировании ERK. Точно также у мышей с удаленной JNK3 KO не наблюдается обусловленный токсическим эффектом апоптоз в гиппокампе, и, что еще важнее, у таких мышей значительно уменьшаются эпилептические припадки в ответ на токсическое воздействие по сравнению с нормальными животными (Nature 1997, 389, 865-870). Совсем недавно в научной литературе появилось сообщение о том, что путь передачи сигналов JNK имеет отношение к пролиферации клеток и играет важную роль в возникновении аутоиммунных заболеваний (Immunity, 1998, 9, 575-585; Current Biology, 1999, 3, 116-125), которые обусловлены активацией и пролиферацией Т-клеток.

"Наивные" (предшественники) Т (Th) клетки-хелперы CD4⁺ распознают МНС-пептидные комплексы в антиген-представляющих клетках (APC) благодаря комплексу Т-клеточного рецептора (TCR). Помимо ТСТ-опосредованного сигнала в результате лигирования CD28, экспрессируемого в Т-клетках белками В7 в APC, формируется ко стимулирующий сигнал. Комбинация двух указанных сигналов вызывает клональную экспрессию Т-клеток.

После пролиферации в течение 4-5 дней происходит дифференцировка предшественника Т-клеток CD4⁺ на разветвленные эффекторные Th-клетки, которые опосредуют функции иммунной системы. Во время дифференцировки происходит существенное перепрограммирование экспрессии гена.

Две субпопуляции эффекторных Th-клеток идентифицированы на основе их различных картин секреции цитокина и иммуномодулирующих эффектов: Th1-клетки продуцируют IFN γ и LT (TNF- β), которые необходимы для опосредуемых клетками воспалительных реакций; Th2-клетки секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13, которые опосредуют активацию и дифференцировку В-клеток. Указанные клетки играют важную роль в иммунной реакции. Путь передачи сигналов JNK - MAP-киназой индуцируется антигенной стимуляцией в Th1-клетках, а не в эффекторных Th2-клетках. Кроме того, дифференцировка предшественников Т-клеток CD4⁺ на эффекторные Th1-клетки, а не Th2-клетки, ухудшается у мышей, не имеющих JNK1 и JNK2. Поэтому в последние годы была осознана важная роль пути передачи сигналов JNK-киназой в уравнивании иммунной реакции, определяемой Th1- и Th2-клетками под действием JNK1 и JNK2.

Для ингибирования пути передачи сигналов JNK-киназой в заявке WO/9849188 предлагается использовать полипептид человека, то есть взаимодействующий с JNK белок 1 (JIP-1), который является биологическим продуктом и позволяет устранить нарушения, связанные с апоптозом. Хотя установлено, что такие полипептиды человека оказывают ингибирующее действие на путь передачи сигналов JNK-киназой, их применение связано с целым рядом недостатков.

Активные биопептиды или биобелки можно получить только путем сложного и дорогостоящего биосинтеза, что делает нерентабельным получение данных продуктов.

Известно, что пептиды характеризуются плохой проникающей способностью через мембрану и не могут проникать через гематоэнцефалический барьер.

Главным недостатком применения пептидных ингибиторов или антагонистов является низкая биологическая доступность при пероральном введении вследствие их разрушения в кишечнике. Поэтому их необходимо вводить парентерально, и в заключение.

Пептидные ингибиторы или антагонисты часто воспринимаются организмом-хозяином как чужеродные вещества, подлежащие уничтожению, что вызывает аутоиммунную реакцию. Таким образом, целью настоящего изобретения является создание относительно малых молекул, не имеющих вышеуказанных недостатков, характерных для пептидов или белков и пригодных для лечения различных заболеваний, в частности нарушений, связанных с нервной или аутоиммунной системой. Целью настоящего изобретения является создание химических соединений с относительно малыми молекулами, которые способны модулировать, предпочтительно регулировать или ингибировать путь передачи сигналов JNK-киназой (Jun-киназой), благодаря чему их можно использовать для лечения заболеваний, обусловленных функцией JNK. Кроме того, целью настоящего изобретения является разработка способов получения указанных химических соединений с малыми молекулами. Другой целью настоящего изобретения является создание новых фармацевтических композиций, предназначенных для лечения заболеваний, обусловленных функцией JNK. И наконец, целью настоящего изобретения является разработка способа лечения и/или профилактики заболеваний, вызываемых нарушениями аутоиммунной и/или нервной системы.

Описание изобретения

Вышеуказанные цели изложены в независимых пунктах формулы изобретения. Предпочтительные варианты осуществления изобретения описаны в зависимых пунктах формулы изобретения.

Ниже даны определения терминов и различных химических групп, образующих соединения по данному изобретению, которые употребляются единообразно в описании изобретения и формуле изобретения за исключением особо оговоренных случаев, когда термины имеют более широкое определение.

"C₁-C₆-алкил" означает одновалентные алкильные группы с 1-6 атомами углерода. Указанный термин относится к таким группам, как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, n-гексил и тому подобное.

"Арил" означает ненасыщенную ароматическую карбо-циклическую группу с 6-14 атомами углерода, имеющую одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил). Предпочтительный арил включает фенил, нафтил, фенантренил и тому подобное.

"C₁-C₆-алкиларил" означает C₁-C₆-алкильные группы, имеющие арильный заместитель, включающий бензил, фенетил и тому подобное.

"Гетероарил" означает моноциклическую гетероароматическую либо бициклическую или трициклическую гетероароматическую группу с конденсированным кольцом. Типичные примеры гетероароматических групп включают необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-б]пиридил, пиридо[3,2-б]пиридил, пиридо[4,3-б]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил или бензохинолил.

"C₁-C₆-алкилгетероарил" означает C₁-C₆-алкильные группы, имеющие гетероарильный заместитель, включающий 2-фурилметил, 2-тиенилметил, 2-(1Н-индол-3-ил)этил и тому подобное.

"Алкенил" означает алкенильные группы, предпочтительно имеющие 2-6 атомов углерода и по крайней мере 1 или 2 центра алкенильной ненасыщенности. Предпочтительные алкенильные группы включают этенил (-CH=CH₂), н-2-пропенил (аллил, -CH₂CH=CH₂) и тому подобное.

"Алкинил" означает алкинильные группы, предпочтительно имеющие 2-6 атомов углерода и по крайней мере 1-2 центра алкинильной ненасыщенности; предпочтительные алкинильные группы включают этинил (-C≡CH), пропаргил (-CH₂C≡CH) и тому подобное.

"Ацил" означает группу -C(O)R, в которой R означает "C₁-C₆-алкил", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкиларил" или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Ацилокси" означает группу -OC(O)R, в которой R означает "C₁-C₆-алкил", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкиларил" или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Алкокси" означает группу -O-R, в которой R означает "C₁-C₆-алкил", или "арил", или "гетероарил", или "C₁-C₆-алкиларил", или "C₁-C₆-алкилгетероарил". В качестве примеров предпочтительных алкоксильных групп можно привести метокси, этокси, фенокси и тому подобное.

"Алкоксикарбонил" означает группу -C(O)OR, в которой R означает "C₁-C₆-алкил", или "арил", или "гетероарил", или "C₁-C₆-алкиларил", или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Аминокарбонил" означает группу -C(O)NRR', в которой каждый R, R' независимо означает водород, C₁-C₆-алкил, или арил, или гетероарил, или "C₁-C₆-алкиларил", или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Ациламино" означает группу -NR(CO)R', в которой каждый R, R' независимо означает водород, "C₁-C₆-алкил", или "арил", или "гетероарил", или "C₁-C₆-алкиларил", или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Галоген" означает атомы фтора, хлора, брома и иода.

"Сульфонил" означает группу "-SO₂-R" в которой R означает H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₆-алкиларил", замещенный галогенами, например, группу -SO₂-CF₃, "C₁-C₆-алкиларил" или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Сульфокси" означает группу "-S(O)-R", в которой R означает H, "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₆-алкиларил", замещенный галогенами, например, группу -SO-CF₃, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкиларил" или "C₁-C₆-алкилгетероарил".

"Тиоалкокси" означает группы -S-R, в которых R означает "C₁-C₆-алкил", или "арил", или "гетероарил", или "C₁-C₆-алкиларил", или "C₁-C₆-алкилгетероарил". Предпочтительные тиоалкоксильные группы включают тиометокси, тиоэтокси и тому подобное.

Термин "замещенный или незамещенный" за исключением особо оговоренных случаев означает вышеуказанные группы, такие как "алкил", "алкенил", "алкинил", "арил", "гетероарил" и другие, которые могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, выбираемыми из группы, включающей "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₆-алкиларил", "C₁-C₆-алкилгетероарил", "C₂-C₆-алкенил", "C₂-C₆-алкинил", первичные, вторичные или третичные аминогруппы либо группы четвертичного аммония, "ацил", "ацилокси", "ациламино", "аминокарбонил", "алкоксикарбонил", "арил", "гетероарил", карбоксил, циано, галоген, гидроксил, меркапто, нитро, сульфокси, сульфонил, алкокси, тиоалкокси, тригалогенметил и тому подобное. Указанное замещение может альтернативно включать ситуации, в которых смежные заместители служат для замыкания кольца, например, в случае использования смежных функциональных заместителей, образующих в результате замыкания кольца лактамы, лактоны, циклические ангидриды, а также ацетали, тиоацетали и аминали, например, с целью получения защитной группы.

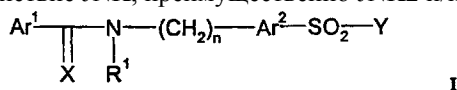
Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "комплексы" означает соли или комплексы приведенных ниже соединений формулы I, которые сохраняют требуемую биологическую активность. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, кислотно-аддитивные соли, образуемые неорганическими кислотами (такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная

кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и тому подобное), и соли, образуемые органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, палмовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Указанные соединения можно также вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области, которые, в частности, включают четвертичную аммониевую соль формулы $-NR_4^+Z^-$, где R, R', R'' независимо означают водород, алкил или бензил, и Z означает противоион, включающий хлорид, бромид, иодид, -О-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, фумарат, цитрат, тартрат, аскорбат, циннамоат, манделоат и дифенилацетат).

Термин "фармацевтически активное производное" означает любое соединение, которое при введении реципиенту, оказывает описываемое здесь прямое или косвенное действие.

Термин "энантиомерный избыток" (ее) означает продукты, которые получают в результате полного энантиомерного синтеза или синтеза, включающего энантиоселективную стадию, при осуществлении которого образуется избыток одного энантиомера, равный по крайней мере 52% ее. Без энантиомерного синтеза обычно получают рацемические продукты, которые, несмотря на это, также обладают активностью по данному изобретению в качестве ингибиторов JunK2 и/или 3.

Весьма неожиданно было найдено, что производные сульфонамида формулы I являются приемлемыми фармацевтически активными средствами, позволяющими эффективно модулировать, в частности уменьшать или ингибировать действие JNK, преимущественно JNK2 и/или 3.



Соединения формулы I по настоящему изобретению являются подходящими фармацевтически приемлемыми средствами, в которых

Ar¹ и Ar² независимо означают замещенные или незамещенные арильные или гетероарильные группы;

X означает O или S, предпочтительно O;

R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу, предпочтительно H, либо R¹ образует замещенное или незамещенное 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо с Ar¹;

n означает целое число от 0 до 5, предпочтительно 1-3 и наиболее предпочтительно 1.

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения Y означает пиперидино- или пиперазиногруппу формулы

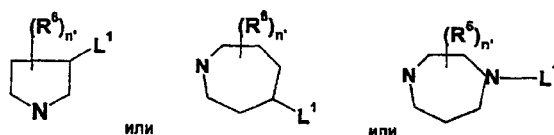


В указанных пиперидино- или пиперазиногруппах L¹ и L², каждый независимо, выбран из группы, состоящей из или включающей H, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆-алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆-алкинил, замещенный или незамещенный циклический C₄-C₈-алкил, необязательно содержащий 1-3 гетероатома и необязательно конденсированный с арилом или гетероарилом; либо L¹ и L² независимо выбраны из группы, состоящей из или включающей замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, арил-C₁-C₆-алкил, гетероарил-C₁-C₆-алкил, -C(O)-OR³, -C(O)-R³, -C(O)-NR³R³, -NR³R³, -NR³C(O)R³, -NR³C(O)NR³R³, -(SO)R³, -(SO₂)R³, -NSO₂R³, -SO₂NR³R³.

R³ и R^{3'} являются заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из или включающей H, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆-алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный арил-C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный гетероарил-C₁-C₆-алкил.

R⁶ выбран из группы, состоящей из или включающей водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкокси, OH, галоген, нитро, циано, сульфонил, оксо(=O), сульфокси, ацилокси, тиоалкокси, и n' означает целое число от 0 до 4, предпочтительно 1 или 2.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения Y означает пирролидин, азепан или 1,4-дiazепан следующей формулы:



В указанных группах L^1 выбран из группы, состоящей из или включающей Н, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкинил, замещенный или незамещенный циклический C_4 - C_8 -алкил, необязательно содержащий 1-3 гетероатома и необязательно конденсированный с арилом или гетероарилом; либо L^1 и L^2 независимо выбраны из группы, состоящей из или включающей замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, арил - C_1 - C_6 -алкил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкил, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$.

R^3 и $R^{3'}$ являются заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из или включающей Н, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный арил- C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный гетероарил- C_1 - C_6 -алкил.

R^6 выбран из группы, состоящей из или включающей водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкокси, ОН, галоген, нитро, циано, сульфонил, оксо(=О), сульфокси, ацилокси, тиоалкокси, и n означает целое число от 0 до 4, предпочтительно 0.

Наиболее предпочтительным азепаном или 1,4-дiazепаном являются группы, в которых L^1 означает $-NR^3R^3$, где R^3 означает водород и $R^{3'}$ означает C_1 - C_{12} , предпочтительно C_4 - C_6 -алкил, который необязательно замещен циклоалкильной, арильной или гетероарильной группой.

Все вышеуказанные арильные или гетероарильные группы могут быть необязательно замещены по крайней мере одной группой, выбранной из таких групп, как замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, тригалогенметил, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, ацилокси, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкинил, amino, ациламино, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, арил, карбоксил, циано, галоген, гидроксид, нитро, сульфонил, сульфокси, C_1 - C_6 -тиоалкокси.

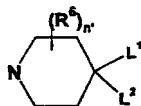
L^1 и L^2 , взятые вместе, могут образовывать 4-8-членную насыщенную циклическую алкильную или гетероалкильную группу, такую как триазолины, тетразолины, оксазолины, изоксазолины, оксазолы или изоксазолы. В предпочтительном варианте L^1 и L^2 вместе образуют 5-6-членное насыщенное циклическое алкильное кольцо, содержащее 2-3 атома азота.

В объем настоящего изобретения входят также геометрические изомеры, оптически активные формы, энантиомеры и диастереомеры соединений формулы I, а также их рацематы, фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически активные производные производных сульфонамида формулы I.

Предпочтительные Ar^1 и Ar^2 в формуле I независимо выбраны из группы, состоящей из или включающей фенил, тиенил, фуранил, пиридил, необязательно замещенные такими группами, как замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, тригалогенметил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкокси, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкинил, amino, ациламино, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, арил, карбоксил, циано, галоген, гидроксид, нитро, сульфонил, сульфокси, ацилокси, C_1 - C_6 -тиоалкокси. Наиболее предпочтительным Ar^1 является замещенный фенил, например, 4-хлорфенил, нитрофенил, гидроксифенил, алкоксифенил, пиридил, 3,4-дигидроксифенил, тиоксодигидропиридин или его таутомер, пиразол, в то время как наиболее предпочтительным Ar^2 является незамещенная или замещенная тиенильная или фуранильная группа.

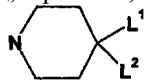
Когда Ar^1 означает 4-хлорфенил, нитрофенил, гидроксифенил, алкоксифенил, пиридил, 3,4-дигидроксифенил, тиоксодигидропиридин или его таутомер, пиразольную группу, X предпочтительно означает О, R^1 означает водород, n равно 1 и Ar^2 означает тиенил или фуранил.

Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным сульфонамида, где Y является замещенным или незамещенным пиперидиновым остатком формулы



в которой R^6 , n , L^1 и L^2 имеют указанные выше значения.

В более предпочтительном варианте производных сульфонамида формулы I Ar^1 означает 4-хлорфенил, X означает О, R^1 означает водород, n равно 1, Ar^2 означает тиенил, Y означает



где L^2 означает Н и L^1 означает 5-членную циклическую группу, содержащую 3 гетероатома, предпочтительно триазольное кольцо, которое конденсировано с замещенной или незамещенной арильной группой, например, бензотриазол; либо L^2 означает $-C(O)-R^3$ или $-NHR^3$.

R³ является заместителем, выбираемым из группы, состоящей из или включающей замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный арил-С₁-С₆-алкил, замещенный или незамещенный гетероарил-С₁-С₆-алкил.

Указанные арильные или гетероарильные группы могут быть необязательно замещены галогеном, гидроксильной, нитро, сульфонилом, например, трифторметилсульфонильной группой.

Ниже приведены типичные примеры соединений формулы I:

4-хлор-N-[5-(пиперазин-1-сульфонил)тиофен-2-илметил]бензамид,
 4-хлор-N-{5-[4-(3-трифторметансульфонилфениламино)пиперидин-1-сульфонил]тиофен-2-илметил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-фторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-(4-трифторметил)фенил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{2-нитрофенил}пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-нитрофенил}пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-фурил)пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-{{4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(пиридин-4-илметил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-тиен-2-илэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-({5-[(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-цианофенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-пиперидин-1-илпропил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-хлор-2-нитрофенил}пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-({5-[(4-бензоилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-({5-[(4-бензилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-оксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]дец-8-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[2-(метиланилино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-цианопиперазин-2-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{5-нитропиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 метил 5-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат,
 этил 2-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-5-циано-6-метилникотинат,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[5-циано-4,6-бис(диметиламино)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[6-метил-2-(трифторметил)хинолин-4-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 трет-бутил 4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-карбоксилат,

2-{4-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-8-этил-5-оксо-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота,
7-{4-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновая кислота,
7-{4-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота,
4-хлор-N-[(5-[(4-(2,3-дигидро-1,4-бензодоксин-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-[(2E)-3-фенилпроп-2-енил]пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(3,4,5-триметоксифенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(4-(4-трет-бутилбензил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(2-гидроксифенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
трет-бутил 1-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-илкарбамат,
4-хлор-N-[(5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(1R,4R)-5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
N-[(5-[(4-(бензилокси)пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(2-хлордibenzo[b,f][1,4]оксазепин-1-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-(4-хлорфенил)-2-(5-[(4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)ацетамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
N-[(5-[(4-(2-трет-бутил-1H-индол-5-ил)амино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-[(фенилацетил)амино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(4-(2H-1,2,3-бензотриазол-2-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(4-хлорбензоил)пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-феноксипиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(4-[бензил(метил)амино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-[3-(2,4-дихлорфенил)-1H-пирозол-5-ил]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(5-тиен-2-ил-1H-пирозол-3-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(2,3,4,5,6-пентаметилбензоил)пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(фенилацетил)-1,4-дiazепан-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-[5-(4-метоксифенил)-1H-пирозол-3-ил]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
N-[(5-[(4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
4-хлор-N-[(5-[(4-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,

4-хлор-N-[(5-{{4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-{{4-(гептилпиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-{{4-(октилпиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-[(5-{{4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбенза-
 мид,
 2-(5-{{4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)-N-(4-хлорфенил)ацета-
 мид,
 2-{{1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-2Н-1,2,3-бензотриа-
 зол-5-карбоновая кислота,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(5-хлор-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]
 бензамид
 метил 1-{{1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1Н-1,2,3-
 бензотриазол-5-карбоксилат,
 метил 1-{{1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1Н-1,2,3-
 бензотриазол-6-карбоксилат,
 метил 2-{{1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-2Н-1,2,3-
 бензотриазол-5-карбоксилат,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(6-хлор-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]
 бензамид,
 4-хлор-N-{{5-((4-[5-(трифторметил)-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-
 2-ил}метил}бензамид,
 N-[(5-{{4-(7-аза-1Н-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбенза-
 мид,
 1-{{1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1Н-1,2,3-бензотриа-
 зол-5-карбоновая кислота,
 1-{{1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1Н-1,2,3-бензотриа-
 зол-6-карбоновая кислота,
 N-[(5-{{4-(2-амино-9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{{4-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-((5-{{4-(6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил)
 бензамид,
 4-хлор-N-((5-{{4-(5-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил)
 бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{{4-(1Н-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-пропиланилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бенза-
 мид
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бенза-
 мид
 метил 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}
 бензамид;
 4-хлор-N-((5-{{4-(3-нитроанилино}пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-({1-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бенза-
 мид,
 4-хлор-N-((5-{{4-(2-нитро-4-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-
 2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бенза-
 мид
 4-хлор-N-((5-{{4-{{4-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}
 метил)бензамид,
 4-хлор-N-((5-{{4-{{2-нитроанилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-{{5-({4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-
 хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-(1,3-дителилан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бен-
 замид,
 N-[(5-{{4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,

4-хлор-N-[(5-{{4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{3-(метилсульфонил)анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-{{4-{{3-(амино(имино)метил)анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{3-{{(2-гидроксиэтил)сульфонил}анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-{{4-{{2-(аминоанилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{3-{{(трифторметил)сульфонил}анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-толуидино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{3-{{(1,3-оксазол-5-ил)анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-{{4-{{3-трет-бутиланилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил}амино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{3-нитропиридин-2-ил}амино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид
 N-{{5-{{4-{{3-аминопиридин-2-ил}амино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 N-{{5-{{4-{{1,1'-бифенил]-3-иламино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}-4-хлорбензамид,
 N-{{5-{{4-{{3-бензиланилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{пиримидин-2-иламино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{4-(морфолин-4-ил)сульфонил}анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{3-циклогексил-4-гидроксианилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-{{5-{{4-{{3-((бутиламино)сульфонил)анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{3-этиланилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-{{5-{{4-{{3-(аминосульфонила)нилино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{хинолин-5-иламино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{хинолин-8-иламино}пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{3-пропилфеноксипиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{(2E)-3-фенилпроп-2-еноил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{4-нитробензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-{{4-{{4-бензоилпиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{4-(трифторметил)бензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{4-(диметиламино)бензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{2-фторбензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{2,6-дифторбензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{3-фторбензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{2-нафтоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{1-нафтоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{2-нитробензоил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-{{пиридин-3-илкарбонил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-{{5-{{4-{{2,1,3-бензоксадиазол-5-илкарбонил}пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}-4-хлорбензамид,

4-нитро-N-((5-[4-{3-нитроанилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-({5-[4-{2-нитроанилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид,
 N-[(5-{[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-((4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-({5-[4-{4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид,
 N-[(5-({4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[3-амино(имино)метил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[3-(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[4-анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[3-(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[4-анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[3-амино(имино)метил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 3-нитро-N-({5-[4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид,
 4-нитро-N-({5-[4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-[3-нитропиридин-2-ил]амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил]амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[3-трет-бутиланилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-({4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-({4-[3-бензиланилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-[3-(морфолин-4-ил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-нитро-N-[(5-({4-[3-пропилфеноксипиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-[пиримидин-2-иламино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-((4-[3-аминопиридин-2-ил]амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-[3-нитропиридин-2-ил]амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[3-трет-бутиланилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-({4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,

N-[(5-{[4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-(морфолин-4-илсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(2-аминоанилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(пиримидин-2-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-аминопиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(2-нитро-4-[(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(3-[(бутиламино)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 2-гидрокси-N-[(5-{[4-(3-[(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-гидроксибензамид,
 N-[(5-{[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-(аминосульфанил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 метил N-[(5-{[4-(3-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-нитроанилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(2-нитроанилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{[4-(4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{[4-(4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{[4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(4-[(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-[амино(имино)метил]метил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,

N-({5-[(4-{3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 N-({5-[(4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 N-[(5-{4-(4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 3-нитро-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-нитро-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 N-[(5-{4-(2-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{4-(4-пиридин-2-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[(3-аминопиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил}-3-метоксибензамид,
 N-[(5-({4-[(3-нитропиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-({4-[(2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-({4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 N-[(5-({4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 N-({5-[(4-{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил} метил)-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-[(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 N-[(5-({4-[(1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-[(3-морфолин-4-ил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 N-[(5-({4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-({4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 3-метокси-N-({5-[(4-({4-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 N-[(5-({4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 N-({5-[(4-{3-[(бутиламино)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)-3-метоксибензамид,
 N-[(5-({4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-[(4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид,
 N-[(5-({4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-5-нитро-1H-пирозол-3-карбоксамид,
 N-[(5-({4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид,
 N-[(5-({4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид,
 N-[(5-({4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3,4-дигидроксибензамид,
 N-[(5-({4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]пиридин-2-карбоксамид,
 N-[(5-({4-(гексилокси)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил]-3-метоксибензамид,
 N-({5-[(4-гептаноилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)-3-метоксибензамид,
 4-хлор-N-[(5-({4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-({4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-({4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-({4-[(3-трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил)метил]бензамид,

4-хлор-N-{{5-({4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(аминосulфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}-4-хлорбензамид,
 метил 3-((1-[(5-{{4-хлорбензоил}амино}метил)-2-фурил]сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)бензоат,
 3-({1-[(5-{{4-хлорбензоил}амино}метил)-2-фурил]сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-нитроанилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[2-метоксианилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-хлоранилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-(1,3-дителиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-амино(имино)метил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-фурил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил)-2-фурил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({3-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино}пирролидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино}азепан-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид.
 Наиболее предпочтительные соединения выбирают из группы, включающей
 4-хлор-N-{{5-({4-[2,4-дифторбензоил]пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[фенилацетил]-1,4-дизепан-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}бензамид,
 N-{{5-({4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 N-{{5-({4-[1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил}-4-хлорбензамид,
 N-{{5-({4-[1Н-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-пропилаанилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-хлоранилино]пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-(аминосulфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[1-нафтоил]пиперазин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил}бензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-[3-метоксианилино]пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил}бензамид,
 метил 3-{{1-[(5-{{4-нитробензоил}амино}метил)тиен-2-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил)амино}бензоат,
 N-{{5-({4-[1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил)метил}-2-гидроксибензамид,
 N-{{5-({4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил)-3-метоксибензамид.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение производных сульфонида формулы I для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для модуляции, преимущественно для обратного регулирования, например, вплоть до ингибирования - функции JNK или нарушений, связанных с путями передачи сигналов, в частности, заболеваний нервной и/или иммунной системы. Предпочтительными путями передачи сигналов JNK являются JNK1 и/или, 2 и/или JNK3.

Как указывалось выше, соединения формулы I пригодны при использовании в качестве лекарственных средств. Некоторые соединения общей формулы I были описаны ранее до подачи настоящей заявки, причем для 9 таких соединений до сих пор не описаны данные о лечебном или биологическом действии. Поэтому следует отметить, что как новые, так и немногочисленные известные соединения, определяемые общей формулой I, пригодны для лечения заболеваний аутоиммунной и нервной системы у млекопитающих, в частности у человека. Более конкретно можно отметить, что соединения формулы I, используемые отдельно или в форме фармацевтической композиции, позволяют эффективно модулировать путь передачи сигналов JNK, а также лечить или предотвращать нарушения, связанные с аномальной экспрес-

сией или активностью JNK, в частности JNK2 и 3. Указанная модуляция обычно предпочтительно включает ингибирование путей передачи сигналов JNK, в частности JNK2 и/или 3. Аномальную экспрессию или активность JNK вызывают разные раздражители (например, стресс, септический шок, окислительный стресс, цитокины), что часто является причиной нерегулируемого апоптоза или аутоиммунных заболеваний. Таким образом, соединения формулы I можно применять для лечения указанных нарушений путем модуляции функции JNK или путей передачи сигналов. Указанная модуляция функции JNK или путей передачи сигналов может включать активацию указанной функции, но обычно она предполагает снижение активности вплоть до ингибирования путей передачи сигналов JNK, в частности JNK 1 и/или 2, и/или JNK3. Соединения формулы I можно использовать отдельно или в сочетании с другими фармацевтическими средствами, например, с другим модулятором JNK.

В частности, соединения формулы I пригодны для лечения и профилактики иммунных и/или нервных заболеваний или патологических состояний, в которых важное значение имеет ингибирование JNK2 или JNK3, таких как эпилепсия; нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона; заболевания сетчатки; повреждение спинного мозга; травмы головы, аутоиммунные болезни, включая рассеянный склероз, слизистый колит (IBD), ревматоидный артрит; астма; септический шок; отторжение трансплантата; злокачественные опухоли, включая рак молочной железы, ободочной и прямой кишки и поджелудочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, включая инсульт, ишемию головного мозга, артериосклероз, инфаркт миокарда, нарушение кровоснабжения миокарда.

Весьма удивительным является открытие того, что новые соединения формулы I обладают высокой активностью в качестве ингибиторов JNK2 и 3. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению не воздействуют на два другие модулирующие апоптоз фермента, то есть p38 и/или ERK2, которые относятся к тому же семейству, что и JNK2 и 3. Следовательно, соединения по настоящему изобретению позволяют избирательно модулировать пути передачи сигналов JNK и таким образом лечить заболевания, связанные с путями передачи сигналов JNK, не поражая другие ферменты, такие как p38 и ERK2, поэтому указанные соединения можно рассматривать в качестве избирательно действующих ингибиторов. Это имеет важное значение, так как указанные родственные ферменты обуславливают различные заболевания, поэтому для лечения различных нарушений желательно использовать соответствующие избирательные лекарственные средства. До открытия фармацевтически активных производных сульфонида формулы I ничего не было известно об использовании химических соединений с малыми молекулами в качестве ингибиторов пути передачи сигналов JNK-киназой.

Другим объектом настоящего изобретения являются новые производные сульфонида формулы I, то есть ранее не описанные производные сульфонида формулы I. Компания CEREP (www.cerep.fr) представила в общей сложности 9 соединений, которые указаны в каталоге компании без каких-либо медицинских показаний. Компанией CEREP описаны только соединения формулы I, в которых Ar¹ означает 4-хлорфенил, X означает O, R¹ означает H, Ar² означает тиенильную группу, когда Y означает пиперазино, 3-метилпиперазино, пиперазино-3,5-дионовою или пиперидино-группу, замещенную следующим образом:

когда Y означает пиперазиногруппу, L¹ означает дифенилметил, бензо[1,3]диоксол-5-илметил, 4-метоксифенил, 2-гидроксиэтил, метил, 4-хлорфенилметил;

когда Y означает 3-метилпиперазиногруппу, L¹ означает 4-хлорфенилметил;

когда Y означает пиперазино-3,5-дионовою группу, L¹ означает 2-фенилэтил; и

когда Y означает пиперидиногруппу, L¹ означает H и L² означает 2-гидроксиэтил.

С указанием лечебных свойств ранее описаны соединения формулы I, в которых

Y означает пиперидино- или пирролидиногруппу, замещенную в β-положении по отношению к азоту сульфонида одним R⁶, означающим бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин или бензо[5,6]циклогепт(3,4)ен[1,2-b]пиридин, когда Ar¹ означает фенил, Ar² означает тиенил, X означает кислород, R¹ означает водород; L¹ и L² означают H и n равно 1;

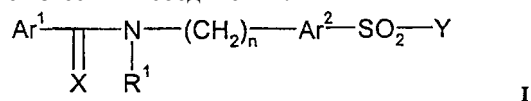
указанные соединения предназначены для лечения пролиферативных заболеваний (WO 96/30017).

X означает кислород, R¹ означает водород, n равно 1, когда Y означает пиперазиногруппу, когда L¹ является заместителем, который включает фенил, обязательно замещенный группой -C(=NH)-NH₂ (бензамидин) или ее защищенной формой; указанные соединения предназначены для использования в качестве ингибиторов фактора ХА (WO99/16751).

Два других соединения описаны в заявке WO 97/45403 (то есть 2-{[2-(бензоиламинометил)тиофен]-5-сульфонил}-1,2,3,5,6, 7-гексагидро-N,N-дипропилциклопент[ф]изоиндол-6-амин, предназначенный для использования в качестве избирательного лиганда допамина D3) и в заявке WO 97/30992 (то есть N-[[5-[[7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-ил]сульфонил]-2-тиенил]метил]бензамид и его гидрохлорид, предназначенные для ингибирования фарнезилпротеинтрансферазы).

И, наконец, соединения формулы I, в которой X означает кислород и Y означает 4-8-членный насыщенный циклический алкил, содержащий один или два атома азота, причем указанный Y обязательно

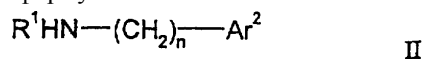
замещен амидной группой (C=O)N(R,R') в альфа-положении к атому азота сульфонида, описаны в заявке WO 98/53814. Указанные соединения предназначены для ингибирования клеточной адгезии. Таким образом, совершенно новыми производными сульфонида являются соединения общей формулы I за исключением указанных выше известных соединений.



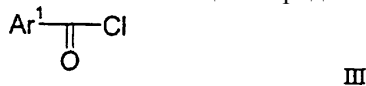
Другим объектом настоящего изобретения является способ получения новых производных сульфонида формулы I, которые приведены выше. Производные сульфонида по данному изобретению можно получить из легко доступных исходных веществ при помощи нижеследующих общих способов.

Следует отметить, что в тех случаях, когда указаны типичные или предпочтительные экспериментальные условия (то есть температура реакции, время, молярное содержание реагентов, растворители и т.д.), можно использовать и другие экспериментальные условия за исключением особо оговоренных случаев. Оптимальные условия реакции могут изменяться в зависимости от используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области обычными способами оптимизации условий реакции.

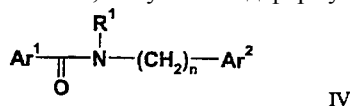
В предпочтительном способе синтеза производные сульфонида данного изобретения получают сначала реакцией сочетания амина формулы II:



где Ar² и R¹ имеют указанные выше значения с ацилхлоридом формулы III



где Ar¹ имеет указанные выше значения, получая амид формулы IV



Амины формулы II являются известными соединениями или могут быть получены из известных соединений обычными способами.

Предпочтительные амины, используемые в качестве исходных веществ, включают тиен-2-илметиламин, фуран-2-илметиламин, пиридил-2-илметиламин и тому подобное. Ацилхлориды формулы III также являются коммерчески доступными или ранее описанными соединениями. Предпочтительные ацилхлориды включают 4-хлорбензоилхлорид, 4-фторбензоилхлорид, 4-трифторметилбензоил-хлорид и тому подобное. Неизвестный галогенангидрид можно получить в результате взаимодействия соответствующей карбоновой кислоты с неорганическим галогенангидридом, таким как тионилхлорид, трихлорид фосфора или оксалилхлорид, в обычных условиях.

Указанную реакцию обычно осуществляют, используя 1-5 молярных эквивалентов неорганического галогенангидрида или оксалилхлорида в чистом виде или в инертном растворителе, таком как четыреххлористый углерод, при температуре от около 0 до около 80°C в течение примерно 1-48 ч. При проведении указанной реакции можно также использовать катализатор, такой как N,N-диметилформамид.

При использовании в реакции сочетания ацилгалогенида его обычно подвергают взаимодействию с амином формулы II в присутствии приемлемого основания для удаления кислоты, образующейся в ходе "реакции". Приемлемые основания включают, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и тому подобное. Альтернативно, избыток амина формулы II можно использовать для удаления кислоты, образующейся в ходе реакции.

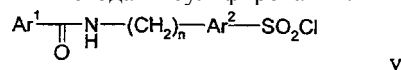
Альтернативно, в реакции сочетания можно использовать карбоновую кислоту соединения формулы III. Карбоновые кислоты соединения формулы III обычно являются коммерчески доступными реагентами или могут быть получены известными способами.

Реакцию сочетания карбоновой кислоты соединения формулы III (то есть ацилхлорида) выполняют, используя любые обычные конденсирующие реагенты, например карбодиимиды, такие как дициклогексилкарбодиимид, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодиимид и другие промотеры, такие как N,N-карбонил-деемидазол или PyBOP. Указанную реакцию можно осуществлять без использования или с использованием хорошо известных добавок, таких как N-гидроксисукцинимид, 1-гидроксибензотриазол и т.д., которые, как известно, облегчают сочетание карбоновых кислот и аминов.

Реакцию сочетания с использованием галогенангидрида формулы III или его карбоновой кислоты предпочтительно осуществляют при температуре от около 0 до около 6°C в течение примерно 1-24 ч. Указанную реакцию обычно проводят в инертном апротонном полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, тетра-гидрофуран и тому подобное, используя примерно 1-5 молярных эквивалентов амина в расчете на карбоновую кислоту или ее галогенангид-

рид. После окончания реакции выделяют карбоксамид формулы IV при помощи обычных способов, таких как осаждение, хроматография, фильтрация, перегонка и тому подобное.

Сульфонилхлориды формулы V, необходимые для получения сульфонилпиперидинов или пиперазинов формулы I, получают обычными методами сульфирования.

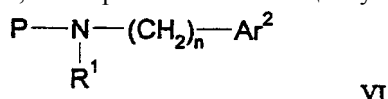


Предпочтительным сульфорирующим реагентом, используемым при осуществлении данной реакции, является хлорсульфоновая кислота. Реакцию сульфирования осуществляют, обрабатывая карбоксамид формулы (IV) примерно 5-10 молярными эквивалентами сульфорирующего реагента в инертном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от около -70 до около 50°C. Хлорсульфоновую кислоту предпочтительно добавляют при -70°C, в результате чего образуется промежуточная сульфоновая кислота. При увеличении температуры до 20°C образуется сульфонилхлорид формулы V.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления изобретения, в частности тогда, когда не применим описанный выше способ получения, требующий предварительного синтеза сульфонилхлорида формулы V, сульфонилпиперидины и пиперазины по данному изобретению получают, выполняя следующие стадии:

- защита функциональной аминогруппы соединений формулы II;
- хлорсульфонирование ароматической группы;
- создание функциональной сульфонамидной группы;
- удаление защитной группы;
- ацилирование полученного свободного амина.

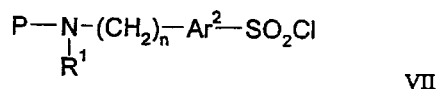
Амины формулы II защищают приемлемой защитной группой для аминогруппы и получают промежуточное соединение формулы VI, в которой P означает защитную группу



Многие защитные группы P для функциональной аминогруппы, способы их введения и удаления всесторонне описаны в публикации T.W.Greene and G.M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1998, и приведенных в ней ссылках. Предпочтительны защитные группы, устойчивые к воздействию кислот и оснований, которые можно удалить при помощи комплексов переходных металлов, таких как комплексы палладия, например, аллилкарбаматная группа (Alloc) или N,N'-бисаллилная группа. Другой предпочтительной защитной группой является группа малеимида, которая сохраняет устойчивость при всех экспериментальных условиях.

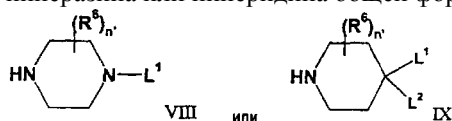
Указанные группы можно вводить, осуществляя взаимодействие с соответствующим ангидридом бисаллилкарбоновой кислоты, аллилбромидом или малеиновым ангидридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и тому подобное, в апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, тетрагидрофуран и тому подобное, при температуре от около 0 до около 80°C.

Соединения формулы VI затем сульфорируют в очень мягких условиях, которые позволяют получить сульфонилхлорид формулы VII

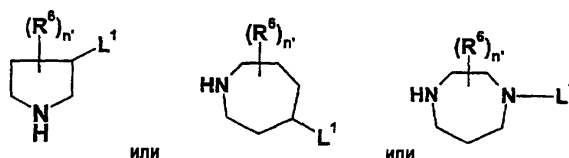


Защищенный амин формулы VI обычно обрабатывают основанием, таким как n-бутиллитий или трет-бутиллитий, в инертной атмосфере в полярном апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, простой эфир или диоксан, при температуре от -70 до 0°C в течение периода времени от 15 мин до 4 ч. Полученный таким образом анион затем обрабатывают SO₂Cl₂ или наиболее предпочтительно SO₂, барботируя газ в реакционную смесь при температуре от -70 до 20°C в течение периода времени от 5 мин до 1 ч. Полученный сульфонат затем превращают *in situ* в сульфонилхлорид формулы VII, осуществляя взаимодействие с N-хлорсукцинимидом при температуре от 0 до 70°C.

Производные сульфонида формулы I затем получают из соответствующего вышеуказанного сульфонилхлорида формулы V или VII, осуществляя взаимодействие с соответствующим циклическим амином, например производным пиперазина или пиперидина общей формулы VIII или IX



или пирролидином, азапаном или 1,4-дiazепаном нижеследующих формул



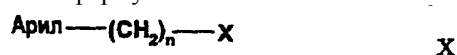
где R^6 , n , L^1 и L^2 имеют указанные выше значения.

Вышеуказанные циклические амины, в частности соединения формулы VIII или IX, можно приобрести коммерческим путем или получить известными способами.

Пиперазины формулы VIII можно получить обычными способами, известными в данной области.

Способы получения соединений, в которых L^1 и/или L^2 означает арил, описаны в публикации Tetrahedron Lett., 1996, 37, 8487-8488, и приведенных в ней ссылках.

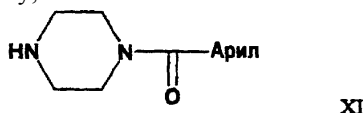
В соответствии с другим предпочтительным способом получения соединений, в которых L^1 и/или L^2 означает арил- C_1 - C_6 -алкил, соответствующий пиперазин или моно- N -защищенный пиперазин подвергают взаимодействию с соединениями формулы X



где X означает Cl, Br, I, OTs, OMs.

Указанную реакцию обычно осуществляют в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия и тому подобное, в растворителе, таком как N,N -диметилформамид, диметилсульфоксид, N -метилпирролидон, этанол, ацетонитрил, при температуре от около 0 до около 100°C.

Другим предпочтительным способом получения соединений, в которых L^1 и/или L^2 означает -C(S)-, является превращение соединений формулы XI с использованием реагента Лавессона, позволяющего превращать амид в тиаомидную группу, как это описано в Bull.Soc.Chim.Belgium, 1978, 87, 229.



Сульфонамиды формулы I можно легко получить, осуществляя взаимодействие сульфонилхлоридов формулы V с амином формулы VIII в присутствии приемлемого основания для удаления кислоты, образующейся в ходе реакции. В качестве примеров приемлемых оснований можно привести триэтиламин, диизопропилэтиламин, N -метилморфолин и тому подобное. Указанную реакцию предпочтительно проводят в растворителе, таком как N,N -диметилформамид, диметилсульфоксид, N -метилпирролидон, этанол, ацетонитрил, при температуре от около 0°C до около 100°C.

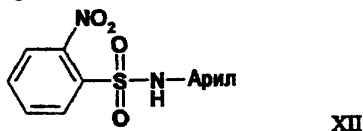
Альтернативно, производные сульфонамида формулы I можно легко получить из соответствующего сульфонилхлорида формулы V или VII, осуществляя взаимодействие с пиперидином общей формулы IX. Пиперидины формулы IX можно приобрести коммерческим путем или получить известными способами. Пиперидины формулы IX можно получить обычными способами, которые известны в данной области и описаны в виде примеров в публикациях J. Pharm. Sci. 1972, 61, 1316; J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73; Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1297, патенте США № 5106983 и заявках WO/9113872 и WO/9606609.

Ниже приведены предпочтительные способы получения пиперидинов формулы IX.

Соединения, в которых L^1 означает H и L^2 означает $(\text{CH}_2)_n$ -арил, где $n = 0, 1, 2$, получают присоединением металл-органических соединений, таких как $\text{Ag}^3(\text{CH}_2)_n\text{Li}$ или $\text{Ag}^3(\text{CH}_2)_n\text{MgBr}$, к монозащищенному 4-пиперидону с последующим восстановлением образованной таким образом двойной связи, что дает соединения формулы IX.

Соединения, в которых L^2 означает $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n$ -арил, где $n = 0, 1, 2$, предпочтительно получают восстановительным аминированием 4-пиперидона аминами типа арил- $(\text{CH}_2)_n$ -NR-H.

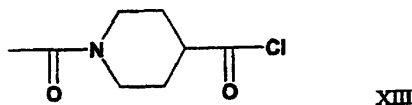
Другим предпочтительным способом получения указанных соединений в том случае, когда $n = 0$, является осуществление реакции сочетания "типа Мицунобу" между активированным анилином формулы XII и моно- N -защищенным 4-пиперидолом, как это описано в Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374.



Затем снимают защиту с сульфаминогруппы при помощи тиофенола в присутствии карбоната калия.

Соединения формулы IX, в которых L^2 означает $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-R}^3$, предпочтительно синтезируют, осуществляя взаимодействие коммерчески доступного N -BOC-4-аминопиперидина, соответственно, с ацилхлоридами, изоцианатами и сульфонилхлоридами в классических условиях реакции, хорошо известных в данной области.

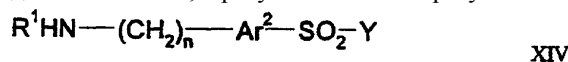
Соединения формулы IX, в которых L² означает -CO-арил, получают, осуществляя взаимодействие соответственно выбранных ароматических или гетероароматических колец с промежуточным соединением формулы XIII



в присутствии кислоты Льюиса, такой как трихлорид алюминия или тетрахлорид титана, в полярном апротонном растворителе, таком как дихлорметан. Промежуточное соединение XIII можно легко получить первоначальным ацелированием пиперид-4-илкарбоновой кислоты, с последующим образованием ацилхлорида в результате обработки тионилхлоридом.

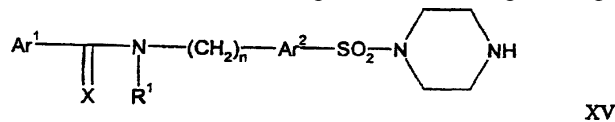
Сульфонамиды формулы I можно легко получить, осуществляя взаимодействие сульфонилхлорида формулы V с амином формулы IX в присутствии приемлемого основания для удаления кислоты, образующейся в ходе реакции. В качестве примеров приемлемых оснований можно привести триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и тому подобное. Указанную реакцию предпочтительно выполняют в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, этанол, ацетонитрил, при температуре от около 0°C до около 100°C.

Сульфонамиды формулы XIV можно легко получить, осуществляя взаимодействие сульфонилхлорида VII с амином формулы VIII или IX в присутствии приемлемого основания для удаления кислоты, образующейся в ходе реакции. В качестве примеров приемлемых оснований можно привести триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и тому подобное. Указанную реакцию предпочтительно осуществляют в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, этанол, ацетонитрил, при температуре от около 0 до около 100°C. Используя сульфонилхлорид формулы VII, можно получить амины, у которых необходимо удалить защитную группу способами, хорошо известными в данной области, в результате чего образуется амин общей формулы XIV



где R¹, Ar², Y и n имеют указанные выше значения.

Производные формулы XIV затем ацилируют способами, предназначенными для получения амидов конденсацией аминов с хлорангидридами или карбоновыми кислотами в предпочтительных описанных выше условиях, получая при этом соединения общей формулы I. Соединения общей формулы I, в которых Y означает производное пиперазина, получают альтернативным способом, также входящим в объем данного изобретения, который заключается в том, что производное пиперазина формулы XV



конденсируют с электрофилами L¹, которые выбирают в зависимости от природы L¹ (см. приведенное выше определение L¹, L²). Способы осуществления конденсации подобного типа хорошо известны и всесторонне описаны в публикациях, посвященных синтезу производных N-замещенного пиперазина.

Если ни один из вышеописанных общих способов синтеза не пригоден для получения соединений формулы I, необходимо использовать приемлемые способы получения, известные в данной области. Например, когда Ar² означает фенил, в качестве исходного вещества можно использовать коммерчески доступный 4-цианофенилсульфонилхлорид и при помощи обычных способов, известных специалисту в данной области, получить затем производные сульфонамида формулы I. Последним объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы I для модуляции функции JNK или путей передачи сигналов, а также применение указанных соединений для получения фармацевтических композиций, предназначенных для модуляции пути передачи сигналов JNK, и составов, содержащих активные соединения формулы I. Указанная модуляция пути передачи сигналов JNK рассматривается эффективным способом лечения различных заболеваний. При использовании в качестве фармацевтических средств производные сульфонамида настоящего изобретения обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Следовательно, фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент, также входят в объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области известен целый ряд носителей, разбавителей или эксципиентов, пригодных для изготовления фармацевтических композиций. Кроме того, настоящее изобретение относится к соединениям, предназначенным для использования в качестве лекарственного средства. В частности, данное изобретение относится к соединениям формулы I, предназначенным для использования в качестве ингибитора JNK, преимущественно JNK2 и JNK3, для лечения нарушений иммунной и нервной системы млекопитающих, в частности человека, при использовании в отдельности или в сочетании с другими лекарственными средствами.

Соединения по данному изобретению вместе с обычным адьювантом, носителем, разбавителем или эксципиентом могут быть представлены в форме фармацевтических композиций и их единичных доз и в

такой форме могут использоваться в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы; жидких веществ, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или капсулы, заполненные указанными веществами, которые предназначены для перорального введения, или в виде стерильных инъекционных растворов, предназначенных для парентерального введения (включая подкожные инъекции). Такие фармацевтические композиции и единичные дозировки могут включать ингредиенты в обычных пропорциях вместе с дополнительными активными соединениями или составляющими либо без них, причем указанные единичные дозированные формы могут содержать активные ингредиенты в любом приемлемом эффективном количестве в пределах требуемой суточной дозы.

При использовании в качестве фармацевтических средств производные сульфонамидов по данному изобретению обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Такие композиции получают известными в фармацевтической области способами, при этом они включают, по крайней мере, одно активное соединение. Соединения данного изобретения обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Количество вводимого соединения обычно определяет лечащий врач с учетом конкретных факторов, таких как характер заболевания, выбранный способ введения, вводимое соединение, возраст, масса тела и реакция данного пациента, серьезность симптомов и тому подобное.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить различными способами, включающими пероральное, ректальное, чрескожное, подкожное, внутривенное, внутримышечное и назальное введение. В зависимости от предполагаемого способа введения указанные соединения используют для изготовления инъеклируемых или пероральных композиций. Композиции для перорального введения могут иметь форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий или нерасфасованных порошков. Однако обычно данные композиции получают в виде единичных дозировок, облегчающих точное дозирование. Термин "единичные дозированные формы" означает единичные дозы, необходимые для однократного приема человеком и другим млекопитающим, причем каждая единичная форма содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для обеспечения требуемого лечебного действия, в сочетании с приемлемым фармацевтическим эксципиентом. Обычные единичные дозированные формы включают предварительно заполненные ампулы или шприцы, содержащие заранее отмеренное количество жидких композиций, а также пилюли, таблетки, капсулы и тому подобное в случае твердых композиций. Соединение сульфонида содержится в таких композициях в небольшом количестве (от около 0,1 до около 50 мас.%, предпочтительно от около 1 до около 40 мас.%), остальную часть которых составляют разные наполнители или носители и вспомогательные средства, используемые для получения требуемой дозировочной формы.

Жидкие формы, предназначенные для перорального введения, включают приемлемые водные или неводные носители в сочетании с буферными растворами, суспендирующими и диспергирующими агентами, красителями, ароматизаторами и тому подобное. Твердые формы включают, например, любые нижеследующие ингредиенты или соединения подобного типа: связывающие вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, трагант или желатин;

эксципиенты, такие как крахмал или лактоза; дезинтеграторы, такие как альгиновая кислота, призмоль или кукурузный крахмал;

смазывающие вещества, такие как стеарат магния; вещества, улучшающие скольжение, такие как коллоидный диоксид кремния;

подслащивающие вещества, такие как сахароза или сахарин; и ароматизаторы, такие как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Инъеклируемые композиции обычно получают на основе инъекционного стерильного физиологического раствора, физиологического раствора, забуференного фосфатом или других носителей для инъекционных растворов, известных в данной области. Как указывалось выше, такие композиции обычно содержат соединения сульфонида формулы I в количестве от 0,05 до 10 мас.%, при этом остальную часть составляет инъекционный носитель и тому подобное.

Описанные выше компоненты для пероральных или инъеклируемых композиций приведены в качестве примеров. Другие вещества и способы получения описаны в части 8 публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, которая включена в данное описание изобретения в качестве ссылки. Соединения данного изобретения можно также вводить в формах длительного высвобождения или системах доставки лекарственных средств длительного высвобождения. Описание типичных веществ длительного высвобождения можно также найти среди зарегистрированных материалов в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences.

Далее настоящее изобретение проиллюстрировано несколькими примерами, не ограничивающими его объем.

Примеры

Способ № 1.

Пример 1. Получение 4-хлор-N-[5-(пиперазин-1-сульфонил)тиофен-2-илметил]бензамида (1).

4-Хлор-N-тиофен-2-илметилбензамид (1a).

Раствор 4-хлорбензоилхлорида (0,114 моль) в 50 мл сухого CH_2Cl_2 добавляют в течение 30 мин к перемешиваемому раствору 2-аминометилтиофена (0,137 моль) и $^t\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,25 моль) в CH_2Cl_2 (200 мл)

при 0°C. Образуется белое твердое вещество, после чего реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь разбавляют 200 мл CH₂Cl₂, дважды промывают водным раствором HCl (0,1 н раствор) и сушат над MgSO₄. Растворители выпаривают, получая при этом 28 г (98%) указанного в заголовке бензамида в виде белого твердого вещества, т.п. 153-154°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,9 (д, J = 8,67 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,67 Гц, 2H), 7,44 (дд, J = 3,77, 1,13 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 3,39, 5,27 Гц, 1H), 6,62 (шд, 1H), 4,98 (д, J = 5,65 Гц, 2H).

5-({[1-(4-Хлорфенил)метаноил]амино}метил)тиофен-2-сульфонилхлорид (1b).

Хлорсульфовую кислоту (20,1 мл, 198 ммоль) в CH₂Cl₂ (80 мл) по каплям добавляют к раствору соединения 1a (10 г, 40 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) при -80°C. Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 5 ч. Затем реакционную смесь выливают на лед и быстро экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой сушат над MgSO₄ и растворитель выпаривают досуха, получая при этом 8,8 г (63%) требуемого сульфонилхлорида 1b; т.п. 133-135°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,21 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,67 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,67 Гц, 2H), 6,91 (д, J = 3,39 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 3,39 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 3,77 Гц, 2H).

4-хлор-N-[5-(пиперазин-1-сульфонил)тиофен-2-илметил]бензамид (1).

Раствор соединения 1b (1 г, 2,9 ммоль) в 0,5 мл ДМФ и 2 мл CH₂Cl₂ медленно добавляют при 0°C к пиперазину (985 мг, 11,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (11 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч до достижения комнатной температуры. Затем реакционную смесь промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и сушат над MgSO₄. Растворитель выпаривают и выделяют 1,76 г (62%) соединения 1.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,38 (т, J = 5,27 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,67 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,67 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 3,77 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 4,14 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 6,03 Гц, 2H), 2,66-2,84 (м, 8H).

Пример 2. Получение 4-хлор-N-{5-[4-(3-трифторметансульфонил-фениламино)пиперидин-1-сульфонил]тиофен-2-илметил}бензамида (2).

К перемешиваемому раствору 4-((3-трифторметансульфонил)фениламино)пиперидина (580 мг, 1,88 ммоль) и iPr₂NEt (1,46 мкл, 8,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (250 мл) добавляют соединение 1b (600 мг, 1,71 ммоль) в ДМФ/CH₂Cl₂ (1:3, 15 мл). Через 3 ч реакционную смесь промывают HCl (0,1н. раствор) и насыщенным раствором NaCl и сушат над MgSO₄. Растворитель выпаривают и остаток фильтруют через силикагель, используя в качестве элюента циклогексан/этилацетат (1:1). Соединение 2 выделяют в виде белого твердого вещества (840 мг, 79%), т.п. 198-199°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,45-7,33 (м, 4H), 7,28 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,69 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,00 (с, ш, Гц, 1H), 3,71 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,32 (с, ш, 1H), 2,62 (дд, J = 12,1 Гц, 2,26 Гц, 2H), 2,11 (д, J = 13,56 Гц, 2H), 1,65-1,48 (м, 2H). M/Z APСI: 622,2 (M + 1), 620,1 (M - 1). C₂₄H₂₃ClF₃N₃O₅S₃. Вычислено: С, 46,34%; Н, 3,73%; N, 6,75%. Найдено: С, 46,05%; Н, 3,84%; N, 6,69%.

Соединение 2 можно альтернативно синтезировать аналогичным методом в фазе раствора.

В 4 мл пробирке Alltech® встряхивают 1 экв. амина с полимерсвязанным NMM (4 экв.) в 1,2 мл CH₂Cl₂/ДМФ. Через 15 минут добавляют 1 мл исходного раствора соединения 1b в CH₂Cl₂/ДМФ (1,2 экв.) и продолжают встряхивать реакционную суспензию. Через 3 ч добавляют аминотетраметилную смолу Merrifield (0,4 экв.) и встряхивают реакционную смесь в течение ночи. Раствор отфильтровывают, смолы трижды промывают CH₂Cl₂ и растворители выпаривают при средней температуре в вакуумной центрифуге Savant Speed Vac® Plus в течение 1 ч.

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектропии для указанных примеров.^{1,2}

При- мер	Название	ВЭЖХ (Rt)	Чис- тота	Гра- диент ВЭЖХ	Масс- спектр M+1	Масс- спектр M
3	4-хлор-N-((5-((4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	17,87	97	c	477	475
4	4-хлор-N-((5-((4-(4-фторбензоил)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	15,33	96,2	b		
5	4-хлор-N-((5-((4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	15,82	93	b	545	543
6	4-хлор-N-((5-((4-(2-нитрофенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	14,43	99	b	521	519
7	4-хлор-N-((5-((4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	13,99	93,3	b	522	520
8	4-хлор-N-((5-((4-(2-фурил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	11,76	82	b	494	492
9	4-хлор-N-((5-((4-(4-гидрокси-фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	11,98	78	b	492	490
10	4-хлор-N-((5-((4-(2-оксо-2-пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	11,05	90	b	511	509
11	4-хлор-N-((5-((4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	10,44	89	b	527	525

¹ Условия ВЭЖХ: симметрия C8 a - MeCN, 0,09% ТФУ, 0-100% (10 мин).

Условия ВЭЖХ: C18 b - MeCN, 0,09% ТФУ, 0-100% (20 мин); c - MeCN, 0,09% ТФУ, 0-100%.

² Масс-спектр АРСІ (масс-спектрокопия с применением химической ионизации при атмосферном давлении).

12	4-хлор-N-((5-((4-(пиридин-4-ил-метил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	11,62	89	b	491	489
13	4-хлор-N-((5-((4-(2-тиен-2-ил-этил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	14,58	90	b	510	508
14	4-хлор-N-((5-((4-(3,5-диметокси-фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	14,04	93	b	536	534
15	4-хлор-N-((5-((4-(циклотексил-метил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	17,27	88	b	496	494
16	4-хлор-N-((5-((4-(2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	14,59	88	b	506	504
17	N-((5-((4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)-4-хлор-бензамид	14,75	82	b	490	488
18	4-хлор-N-((5-((4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	10,27	93	b	504	502
19	4-хлор-N-((5-((4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	14,82	91	b	508	506
20	4-хлор-N-((5-((4-(2-циано-фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	14,14	87	b	501	499
21	4-хлор-N-((5-((4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	16,49	94	b	578,5	576,5
22	4-хлор-N-((5-((4-(3-пиперидин-1-илпропил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	7,87	95	b	525	523
23	4-хлор-N-((5-((4-(4-хлор-2-нитро-фенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	15,38	99	b	555,5	553,4
24	4-хлор-N-((5-((4-(6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	9,3	91	b	491	489
25	4-хлор-N-((5-((4-(гидрокси-4-фенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	12,84	94	b	491	489
26	N-((5-((4-бензоилпиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)-4-хлорбензамид	14,35	90	b	503	501
27	4-хлор-N-((5-((4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	12,22	93	b	531	529
28	N-((5-((4-бензилпиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)-4-хлорбензамид	16,03	93	b	489	487
29	4-хлор-N-((5-((4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4.5]дец-8-ил)сульфонил)тиен-2-ил)метил)бензамид	13,14	89	b	545	543

30	4-хлор-N-([5-({4-[2-(метиланилино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	9,86	97	b	547	545
31	4-хлор-N-([5-({4-[гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	15,36	96	b	581	579
32	4-хлор-N-([5-({4-[3-цианопиперазин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	13,06	86	b	503	501
33	4-хлор-N-([5-({4-[5-нитропиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	13,76	76	b	522	520
34	4-хлор-N-([5-({4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	16,32	90	b	579,5	577,6
35	4-хлор-N-([5-({4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	14,88	80	b	545	543
36	4-хлор-N-([5-({4-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	14,63	95	b	545	543
37	4-хлор-N-([5-({4-[2,4-дифторбензоил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	14,72	95	b	539	537
38	метил 5-({4-([5-({4-хлорбензоил)амино}метил)тиен-2-ил}сульфонил)пиперазин-1-ил)-7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат	16,13	93	b	659	657
39	этил 2-({4-([5-({4-хлорбензоил)амино}метил)тиен-2-ил}сульфонил)пиперазин-1-ил)-5-циано-6-метилникотинат	14,97	89	b	588	586
40	4-хлор-N-([5-({4-[5-циано-4,6-бис(диметиламино)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	12,79	85	b	588	586
41	4-хлор-N-([5-({4-[6-метил-2-(трифторметил)хиолин-4-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	15,88	96	b	609	607
42	трет-бутил-4-([5-({4-хлорбензоил)амино}метил)тиен-2-ил}сульфонил]пиперазин-1-карбоксилат	14,04	94	b	500	498
43	2-({4-([5-({4-хлорбензоил)амино}метил)тиен-2-ил}сульфонил)пиперазин-1-ил)-8-этил-5-оксо-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота	12,9	73	b	617	615

44	7-{4-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил)тиен-2-ил]сульфонил]пиперазин-1-ил}-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновая кислота	13,05	87	b	634	632
45	7-{4-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил)тиен-2-ил]сульфонил]пиперазин-1-ил}-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота	13,1	96	b	633	631
46	4-хлор-N-[(5-[(4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	13,5	95	b	562	560
47	4-хлор-N-[(5-[(4-(2E)-3-фенилпроп-2-енил]пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	10,65	93	b	516	514
48	4-хлор-N-[(5-[(4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	10,61	97	b	518	516
49	4-хлор-N-[(5-[(4-(3,4,5-триметоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	13,16	90	b	566	564
50	N-[(5-[(4-(4-трет-бутилбензил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]-4-хлорбензамид	11,81	95	b	546	544
51	4-хлор-N-[(5-[(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	14,93	90	b	494	492
52	4-хлор-N-[(5-[(4-(2-гидроксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	12,1	93	b	492	490
53	4-хлор-N-[(5-[(4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	14,42	91	b	545	543
54	4-хлор-N-[(5-[(4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	13,15	94	b	502	500
55	трет-бутил 1-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил)тиен-2-ил]сульфонил]пиперидин-4-илкарбамат	13,77	98	b	514	512
56	4-хлор-N-[(5-[(4-фенилпиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	14,18	94	b	476	474
57	4-хлор-N-[(5-(пиперидин-1-илсульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	13,13	96	b	399	397
58	4-хлор-N-[(5-[(4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	16,38	75	b	526	524
59	4-хлор-N-[(5-[(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил]бензамид	16,48	81	b	545	543

60	4-хлор-N-([5-([4-[3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	15,86	93	b	544	542
61	4-хлор-N-([5-([3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	14,79	95	b	559	557
62	4-хлор-N-([5-([4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	15,64	79	b	490	488
63	N-([5-([[(1R,4R)-5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-4-хлорбензамид	9,51	97	b	502	500
64	N-([5-([4-(бензилокси)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-4-хлорбензамид	15,08	93	b	505	503
65	4-хлор-N-([5-([4-(2-хлордибензо[b,f][1,4]оксазепин-11-ил]пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	12,86	94	b	627,5	625,6
66	N-(4-хлорфенил)-2-(5-([4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)-пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)ацетамид	12,76	84	b	531	529
67	4-хлор-N-([5-([4-гидроксипиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	10,35	95	b	415	413
68	N-([5-([4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-4-хлорбензамид	13,15	96	b	518	516
69	4-хлор-N-([5-([4-(3,5-дихлорпиперидин-4-ил]пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	13,89	92	b	546	544
70	4-хлор-N-([5-([4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	14,24	89	b	506	504
71	N-([5-([4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-4-хлорбензамид	13,72	92	b	505	503
72	N-([5-([4-(2-трет-бутил-1H-индол-5-ил)амино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-4-хлорбензамид	11,55	97	b	585	583
73	4-хлор-N-([5-([4-(фенилацетил)амино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	12,61	88	b	532	530
74	4-хлор-N-([5-([4-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	10,87	94	b	498	496
75	4-хлор-N-([5-([4-(6-хлорпиперидин-2-ил]пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	14,93	95	b	511	509
76	4-хлор-N-([5-([4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	15,49	91	b	510	508

77	N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-бензотриазол-2-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	6,57	89	a	516	514
78	4-хлор-N-[(5-{[4-(4-хлорбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,99	92,1	b	537	535
79	4-хлор-N-[(5-{[4-феноксипиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,81	72	a	491	489
80	N-[(5-{[4-(бензил(метил)амино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	4,93	93,3	a	518	516
81	4-хлор-N-[(5-{[4-[3-(2,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-5-ил]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,89	92,6	a	609	607
82	4-хлор-N-[(5-{[4-(5-тиен-2-ил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,93	93,8	a	547	545
83	4-хлор-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-пентаметилбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	7,48	90,6	a	573	571
84	4-хлор-N-[(5-{[4-(фенилацетил)-1,4-дизепан-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,83	94,5	a	532	530
85	4-хлор-N-[(5-{[4-[5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,72	92,7	a	571	-499
86	N-[(5-{[4-анилинопиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	4,84	91	a	490	488
87	4-хлор-N-[(5-{[4-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,76	98,7	a	560	558
88	4-хлор-N-[(5-{[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	7,62	99	a	503	501
89	4-хлор-N-[(5-{[4-гептилпиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,29	99,1	a	498	496
90	4-хлор-N-[(5-{[4-октилпиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,59	97,8	a	512	510

Пример 91. Получение N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамида (91) Трифторацетат 4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидиния (91a).

К раствору Вос-4-гидроксипиперидина (201 мг, 1 ммоль), бензотриазола (238 мг, 2 ммоль) и трифенилфосфина (523 мг, 2 ммоль) в 15 мл ТГФ добавляют раствор диэтилазодикарбоксилата (326 мкл, 2 ммоль) в 10 мл ТГФ. Желтый раствор перемешивают в течение ночи, растворитель выпаривают досуха и сырой остаток элюируют на силикагеле (AcOEt/циклогексан, 7:3). Выделяют фракции, содержащие 1-и 2-региоизомеры.

Фракция 1, содержащая изомер 2-бензотриазолпиперидина (250 мг, 82%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,84 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 4,90 (квint., J = 6,8 Гц), 4,20 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,27 (м, 4H), 1,68 (с, 9H). M/Z APCL: 303,2 (M+1), 247 (M-трет-бутил+1), 203 (M-Вос+1).

Фракция 2, содержащая изомер 1-бензотриазолпиперидина (50 мг, 16%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8,3 Гц), 7,42 (т, J = 8,3 Гц), 5,25 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,55-2,25 (м, 4H), 1,66 (с, 9H). M/Z APCL: 303,2 (M+1), 247 (M-трет-бутил+1), 203 (M-Вос+1).

Соединение 91a (250 мг, 0,82 ммоль) растворяют в 5 мл CH₂Cl₂, по каплям добавляют 1 мл ТФУ и перемешивают раствор в течение 3 часов. Растворители выпаривают досуха и маслянистый остаток осаждают диэтиловым эфиром, получая при этом 240 мг (95%) соединения XXI.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,10 (ш, м, 1H), 8,72 (ш, м, 1H), 8,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 8,3 Гц), 7,40 (т, J = 8,3 Гц), 5,25 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,55-2,25 (м, 4H). M/Z APCI: 203,2 (M+1).

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид (91).

Соединение 91 синтезируют в соответствии со способом синтеза соединения 2. После флеш-хроматографии основные фракции перекристаллизовывают из CH₂Cl₂/циклогексана. Выход выделенного соединения равен 3,1 г (71%), т.п. 174-175°C.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,41 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 3H), 7,52 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 3,77 Гц, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,70 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,78 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 2,80-2,64 (м, 2H), 2,34-2,17 (м, 4H). M/Z APCI: 516,2 (M+1), 514,1 (M-1). C₂₃H₂₂ClN₅O₃S₂. Вычислено: C 53,53%; H, 4,30%; N, 13,57%. Найдено: C 52,74%; H 4,29%; N 13,26%.

Соединение 3 можно альтернативно синтезировать аналогично в фазе раствора способом, используемым для получения соединения 2.

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектропии для указанных примеров.

При- мер	Название	ВЭЖХ (Rt)	Чис- тота	Гра- диент ВЭЖХ	Масс- спект р M+1	Масс- спект р M
92	2-(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид	6,37	91	а	516	514
93	2-(1-[5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил]сульфонил]пиперидин-4-ил)-2H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоновая кислота	5,62	100	а		
94	4-хлор-N-[5-{[4-(5-хлор-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,46	99	а	550	548
95	метил 1-{1-[5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил]сульфонил]пиперидин-4-ил}-1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоксилат	6,19	83,7	а	574	572
96	метил 1-{1-[5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил]сульфонил]пиперидин-4-ил}-1H-1,2,3-бензотриазол-6-карбоксилат	6,18	90,5	а	574	572
97	метил 2-{1-[5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил]сульфонил]пиперидин-4-ил}-2H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоксилат	6,51	94,5	а	574	572
98	4-хлор-N-[5-{[4-(6-хлор-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,53	96	а	550	548
99	4-хлор-N-{[5-{[4-(5-(трифторметил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил]метил}бензамид	6,85	94,3	а	584	582
100	N-[5-{[4-(7-аза-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	4,5	97,6	а	0	514

101	1-{1-[(5-{ [(4-хлорбензоил) амино]метил} тиен-2-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил}-1Н-1,2,3-бензотриазол-5-карбоновая кислота	5,46	95,5	a	0	0
102	1-{1-[(5-{ [(4-хлорбензоил) амино]метил} тиен-2-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил}-1Н-1,2,3-бензотриазол-6-карбоновая кислота	5,36	97,9	a	0	0
103	N-[(5-{ [4-(2-амино-9Н-пурин-9-ил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	4,07	94,6	a	532	530
104	4-хлор-N-[(5-{ [4-(9Н-пурин-9-ил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	4,67	98,4	a	517	515
105	N-[(5-{ [4-(6-амино-9Н-пурин-9-ил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	4,15	91,7	a	532	530
106	4-хлор-N-((5-[(4-{6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил) метил) бензамид	5,31	67	a	0	558
107	4-хлор-N-((5-[(4-{5-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил) метил) бензамид	5,46	86,6	a	560	558
108	4-хлор-N-[(5-{ [4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	5,77	96,8	a	466	464
109	N-[(5-{ [4-(1Н-бензимидазол-1-ил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	4,43	99	a	515	513

Пример 110. Получение 4-хлор-N-{{5-({4-[3-пропиланилино]пиперидин-1-ил} сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамида (110) 4-(3-Пропиланилино)пиперидинтрифторацетат (соль) (110b) Вос-пиперидин-4-он (2,5 г, 12,5 ммоль), гидрохлорид 3-пропиланилина (2,15 г, 12,5 ммоль) и 2,1 мл DIEA перемешивают в 15 мл DCE в течение 1 ч. К полученному раствору добавляют уксусную кислоту (750 мкл, 12,5 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (3,72 г, 17,6 ммоль) и перемешивают раствор в атмосфере Ar в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром и добавляют 12 мл NaOH (2 н раствор) (pH 9-10). Органическую фазу дважды промывают насыщенным раствором соли и сушат над MgSO₄. Сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир/EtOAc (7:1). Выделяют 3,7 г (94%) чистого соединения 110a в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 6,93 (т, J = 7,7, 1H), 6,31-6,39 (м, 3H), 5,31 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 3,33 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,39 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,84 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,20 (м, 2H), 0,86 (т, J = 7,3 Гц, 3H). M/Z ESI: 319,2 (M+1).

Соединение 110a (1,5 г, 4,71 ммоль) растворяют в 20 мл CH₂Cl₂, добавляют по каплям 5 мл ТФУ и перемешивают раствор в течение 3 часов. Растворители выпаривают досуха и маслянистый осадок осаждают диэтиловым эфиром, получая при этом 1,45 г (92%) соединения 110b.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,59 (м, 2H), 7,00 (т, J = 7,7, 1H), 6,44-6,50 (м, 3H), 3,51 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,42 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,00 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 1,57-1,47 (м, 4H), 0,87 (т, J = 7,3 Гц, 3H). M/Z ESI: 219,2 (M+1).

4-Хлор-N-{{5-({4-[3-пропиланилино]пиперидин-1-ил} сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид (110).

Соединение 110 синтезируют в соответствии со способом синтеза соединения 2. После выполнения флеш-хроматографии основные фракции перекристаллизовывают из CH₂Cl₂/циклогексана. Выход выделенного продукта равен 430 мг (56%), т.п. 169-170°C.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,36 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,49-6,42 (м, 3H), 5,33 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,51 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 3,29 (м, 1H), 2,55 (т, J = 10,5 Гц, 2H), 2,36 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,97 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 1,56-1,37 (м, 4H), 0,84 (т, J = 7,3 Гц, 3H). M/Z APCI: 532,2 (M+1), 530,1 (M-1). C₂₆H₃₀ClN₃O₃S₂. Вычислено: C 58,70%; H 5,68%; N 7,90%. Найдено: C 58,55%; H 5,67%; N 7,93%.

Соединение 110 можно альтернативно синтезировать аналогично в фазе раствора.

В 4 мл пробирке Alltech® встряхивают 1 экв. пиперидинтрифторацетата (соль) с полимерсвязанным NMM (4 экв.) в 1,2 мл CH₂Cl₂/DMF. Через 15 мин добавляют 1 мл исходного раствора соединения 1b в CH₂Cl₂/DMF (1,2 экв.) и продолжают встряхивать реакционную суспензию. Через 3 ч добавляют

аминометилловую смолу Merryfield (0,4 экв.) и встряхивают реакционную смесь в течение ночи. Оставшийся амин иногда удаляют полимерсвязанным изоцианатом (0,2 экв.). Суспензию снова встряхивают в течение 1 ч. Раствор отфильтровывают, смолы трижды промывают CH_2Cl_2 и растворители выпаривают при средней температуре в вакуумной центрифуге Savant Speed Vac® Plus в течение 1 ч.

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектропии для указанных примеров.

При- мер	Название	ВЭЖХ (Rt)	Чис- тота	Гра- диент ВЭЖХ	Масс- спект р М+1	Масс- спект р М
111	4-хлор-N-([5-([4-[3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	7,4	96	а	558	556
112	4-хлор-N-([5-([4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	4,86	94,8	а	533	531
113	метил 3-([1-([5-([4-хлорбензоил)амино]метил)тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-2-ил)амино)бензоат	6,33	96,6	а	548	546
114	4-хлор-N-([5-([4-[3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	6,07	97,4	а	536	534
115	4-хлор-N-([5-([4-[3-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	6,93	88,3	а	535	533
116	4-хлор-N-([5-([4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	5,12	96,2	а	520	518
117	3-([1-([5-([4-хлорбензоил)амино]метил)тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)амино)бензамид	4,52	69	а	533	531
118	4-хлор-N-([5-([4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	7,7	97,5	а	558	556
119	4-хлор-N-([5-([4-[2-нитро-4-([трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	7,55	84,8	а	667	665
120	4-хлор-N-([5-([4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	6,6	86,2	а	524	522

121	4-хлор-N-([5-([4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)-сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	7,45	96,8	a	558	556
122	4-хлор-N-([5-([4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	7,3	95,5	a	622	620
123	4-хлор-N-([5-([4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	7,13	92,8	a	535	533
124	N-([5-([4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	4,9	74	a	533	531
125	4-хлор-N-([5-([4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	6,2	94,2	a	594	0
126	N-([5-([4-[3-хлоранилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	6,68	97,8	a	535	533
127	4-хлор-N-([5-([4-[3-хлоранилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	7,06	93,9	a	524	522
128	4-хлор-N-([5-([4-[3-метоксианилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	5,4	92	a	519	517
129	4-хлор-N-([5-([4-[3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	6,06	91,7	a	568	566
130	N-([5-([4-[3-[амино(имино)метил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	4,3	91,4	a	532	530
131	4-хлор-N-([5-([4-[3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	5,16	92,3	a	598	596
132	N-([5-([4-[2-аминоанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид	4,63	78	a	506	504
133	4-хлор-N-([5-([4-[2-гидроксианилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	4,47	94,3	a	506	504
134	4-хлор-N-([5-([4-[4-гидроксианилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	4,3	86,8	a	506	504
135	4-хлор-N-([5-([4-[3-[(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	7,1	89,1	a	590	588
136	4-хлор-N-([5-([4-[3-толуидино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид	4,73	85,3	a	504	502

137	4-хлор-N-({5-([4-([3-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил] амино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил) бензамид	7,58	99	a	593	591
138	4-хлор-N-({5-([4-([3-(1,3-оксазол-5-ил) анилино] пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил) бензамид	5,68	86,5	a	557	555
139	N-([5-([4-(3-трет-бутиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	5,77	98	a	546	544
140	4-хлор-N-([5-([4-(2-пропиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	6,42	96,1	a	532	530
141	4-хлор-N-({5-([4-([2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил] амино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил) бензамид	5,47	95	a	580	578
142	4-хлор-N-([5-([4-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	5,15	97,4	a	530	528
143	4-хлор-N-([5-([4-(4-пропиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	5,49	98,7	a	532	530
144	4-хлор-N-([5-([4-([3-нитропиридин-2-ил] амино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	6,62	99,3	a	537	535
145	N-([5-([4-([3-аминопиридин-2-ил] амино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	4,37	96,1	a	506	504
146	N-([5-([4-([1,1'-бифенил]-3-ил-амино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	6,25	92,4	a	566	564
147	N-([5-([4-(3-бензиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил]-4-хлорбензамид	7,29	96,1	a	589	587
148	4-хлор-N-([5-([4-(пиримидин-2-иламино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	4,55	97,7	a	492	490
149	4-хлор-N-([5-([4-([4-(морфолин-4-илсульфонил) анилино] пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	6,2	96,2	a	639	637
150	4-хлор-N-({5-([4-([4-(трифторметил) пиримидин-2-ил] амино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил) бензамид	6,06	94,2	a	560	558
151	4-хлор-N-([5-([4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино) пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил) метил] бензамид	5,01	85,2	a	588	586

152	N-({5-[(4-{3-[(бутиламино)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид	6,05	99,7	a	626	624
153	4-хлор-N-[(5-{[4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	4,86	98,4	a	518	516
154	4-хлор-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,36	86,9	a	544	542
155	N-({5-[(4-{3-(аминосульфонил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид	5,57	98,9	a	0	566
156	4-хлор-N-[(5-{[4-(хинолин-5-ил-амино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	4,57	95,8	a	541	539
157	4-хлор-N-[(5-{[4-(хинолин-8-ил-амино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,65	97	a	541	539

Пример 158. Получение 4-хлор-N-[(5-{[4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамида (158).

Трифторацетат 4-(3-пропилфеноксипиперидиния) (158a).

К раствору Вос-4-гидроксипиперидина (1 г, 4,97 ммоль), 3-пропилфенола (677 мг, 4,97 ммоль) и трифенилфосфина (1,305 г, 4,97 ммоль) в 30 мл ТГФ добавляют раствор диэтилазодикарбоксилата (866 мг, 4,97 ммоль) в 10 мл ТГФ. Желтый раствор перемешивают в течение ночи, растворитель выпаривают досуха и сырой остаток элюируют на силикагеле (AcOEt/ циклогексан, 1:9), получая при этом 880 мг (56%) чистого соединения 158a.

Соединение 158a растворяют в 10 мл CH₂Cl₂ и добавляют 2 мл ТФУ. Через 3 часа реакционную смесь упаривают досуха и остаточное масло осаждают диэтиловым эфиром, получая при этом 800 мг (92%) чистой соли ТФУ (158a).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,42 (ш, м, 2H), 7,04 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,65 (м, 3H), 4,47 (м, 1H), 3,20-2,80 (ш, м, 4H), 2,46 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 0,74 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

4-Хлор-N-[(5-{[4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид (158).

Соединение 158 синтезируют в соответствии со способом синтеза соединения 2.

После выполнения флеш-хроматографии основные фракции перекристаллизовывают из CH₂Cl₂/циклогексана. Выход выделенного продукта равен 24 мг (88%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,85-6,66 (м, 3H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,51 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 3,29 (м, 1H), 2,87 (т, J = 10,5 Гц, 2H), 2,45 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,00 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 1,56-1,37 (м, 4H), 0,84 (т, J = 7,2 Гц, 3H). M/Z APCL: 533,2 (M+1), 531,1 (M-1).

Способ № 2.

Пример 159. Получение 4-хлор-N-[(5-{[4-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамида (159).

К перемешиваемому раствору соединения 1 (36 мг, 0,09 ммоль) и iPr₂NEt (32 мкл, 0,189 ммоль) в CHCl₃ (2 мл) добавляют [(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]хлорид (15 мг, 0,09 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь промывают HCl (1н. раствор) и насыщенным раствором NaCl и сушат над MgSO₄. Растворитель выпаривают, остаток фильтруют через силикагель, используя в качестве элюента EtOAc/1% MeOH, и получают соединение 159 в виде белого твердого вещества (10 мг, 20%). M/Z APCL: 531,2 (M+1), 529,1 (M-1). Анализ ВЭЖХ: Rt (время удерживания) = 6,18 мин (способ а).

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектрологии для указанных примеров.

При- мер	Название	ВЭЖХ (Rt)	Чис- тота	Гра- диент ВЭЖХ	Масс- спект р М+1	Масс- спект р М
160	4-хлор-N-({5-[(4-{4-нитробензо- ил} пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил) бензамид	12,75	96	b	549	547
161	N-({5-[(4-бензоилпиперазин-1- ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил) - 4-хлорбензамид		85	b	504	502
162	4-хлор-N-{{5-[(4-[4-(трифторме- тил) бензоил] пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил} бензамид		98	b	572	570
163	4-хлор-N-{{5-[(4-[4-(диметил- амино) бензоил] пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил} бензамид		93	b	547	545
164	4-хлор-N-{{5-[(4-(2-фторбензо- ил) пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил} бензамид		98	b	522	520
165	4-хлор-N-{{5-[(4-(2,6-дифтор- бензоил) пиперазин-1-ил) сульфо- нил] тиен-2-ил} метил} бензамид		96	b	540	538
166	4-хлор-N-{{5-[(4-(3-фторбензо- ил) пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил} бензамид		93	b	522	520
167	4-хлор-N-{{5-[(4-(2-нафтоил) пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен- 2-ил} метил} бензамид	13,6	90	b	554	552
168	4-хлор-N-{{5-[(4-(1-нафтоил) пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен- 2-ил} метил} бензамид	13,44	93	b	554	552
169	4-хлор-N-({5-[(4-{2-нитробензо- ил} пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил) бензамид	12,26	87	b	549	547
170	4-хлор-N-{{5-[(4-(пиридин-3-ил- карбонил) пиперазин-1-ил) сульфо- нил] тиен-2-ил} метил} бензамид	9,17	84	b	505	503
171	N-{{5-[(4-(2,1,3-бензоксадиа- зол-5-илкарбонил) пиперазин-1- ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил} - 4-хлорбензамид	12,75	99	b	546	544
172	4-хлор-N-{{5-[(4-(2,4-дифтор- бензоил) пиперазин-1-ил) сульфо- нил] тиен-2-ил} метил} бензамид	12,84	90	b	540	538
173	4-хлор-N-{{5-[(4-(2,4,6-три- фторбензоил) пиперазин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил} метил} бензамид	13,06	89	b	558	556
174	4-хлор-N-{{5-[(4-(2,6-дихлор- бензоил) пиперазин-1-ил) сульфо- нил] тиен-2-ил} метил} бензамид	13,19	95	b	574	572
175	4-хлор-N-({5-[(4-гептаноилпипе- разин-1-ил) сульфонил] тиен-2- ил} метил) бензамид	6,35	99,4	a	512	510
176	4-хлор-N-{{5-[(4-(хинолин-8-ил- сульфонил) пиперазин-1-ил) суль- фонил] тиен-2-ил} метил} бензамид	5,86	93,6	a	591	589

Способ № 3.

Пример 177. Получение 4-нитро-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил) бензамида (177).

{{(3-Нитробензоил)амино}метил}тиофен-2-сульфонилхлорид (177a).

К раствору 2-аминометилтиофена (10,6 мл, 103 ммоль) и пиридина (9,1 мл, 104 ммоль) в 100 мл хлороформа добавляют при 0°C раствор 3-нитробензоилхлорида (19/2 г, 103 ммоль) в CH₂Cl₂. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивают еще 3 ч. Затем добавляют воду, в результате чего происходит осаждение 3-нитро-N-(тиен-2-илметил)бензамида (10,1 г). Твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Оставшийся органический слой про-

мывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха, получая при этом дополнительное количество 3-нитро-N-(тиен-2-илметил)бензамида (15,2 г). Общий выход продукта равен 25,3 г (99,9%). 3-Нитро-N-(тиен-2-илметил)бензамид используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Хлорсульфоновую кислоту (5,62 мл, 84 ммоль) растворяют в 20 мл CH_2Cl_2 и добавляют к раствору 3-нитро-N-(тиен-2-илметил) бензамида (11,0 г, 42 ммоль) в 100 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании. Образуется липкое твердое вещество, после чего реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов. Затем реакционную смесь гасят льдом и добавляют охлажденный льдом раствор $NaHCO_3$ до pH 8,5. Водный слой дважды промывают CH_2Cl_2 . К водному слою добавляют гидроксид тетрабутиламмония (40% в воде) (32 мл, 50 ммоль), в результате чего образуется твердое вещество. Осадок экстрагируют в CH_2Cl_2 и водный слой трижды промывают CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха, получая при этом слегка окрашенную пену 5-{{(3-нитробензоил)амино}метил}тиофен-2-сульфата тетрабутиламмония (24 г, 97%). Спектры ЯМР свидетельствуют о наличии чистого соединения, которое используют на следующей стадии хлорирования.

К раствору 5-{{(3-нитробензоил)амино}метил}тиофен-2-сульфата тетрабутиламмония (2,0 г, 3,4 ммоль) в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют трифосген (800 мг, 2,1 ммоль, 2,3 экв.), растворенный в 10 мл CH_2Cl_2 . К полученной реакционной смеси по каплям добавляют ДМФ (0,1 мл, 1,4 ммоль) в течение 10 минут, пока не прекратится выделение газа. Газы улавливают у выпускного отверстия реакционной колбы 2 н раствором $NaOH$. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и сырой продукт фильтруют через силикагель, используя в качестве элюента $EtOAc$ /гексан (1:2). Получают оранжевое твердое вещество, которое перекристаллизовывают из циклогексана/ CH_2Cl_2 . Соединение 177a (730 мг, 60%) получают в виде бесцветных игл. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,83 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 8,35 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 4,1 Гц, 1H), 7,70-7,58 (м, 3H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,05 (т, J = 3,8 Гц, 1H).

3-Нитро-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид (177).

Суспензию сульфонилхлорида 177a (573 мг, 1,58 ммоль), 4-(3-трифторметансульфонилфениламино)пиперидина (490 мг, 1,58 ммоль) и Et_3N (330 мкл, 2,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) перемешивают в течение 3 ч при 23°C, в результате чего суспензия превращается в прозрачный раствор. Производя стандартную обработку (1н. раствор HCl , насыщенный раствор соли, $MgSO_4$), получают сырой продукт в виде желтой пены. Полученный продукт растворяют в ДМСО (1 мл) и CH_3CN (3 мл) и инъецируют в колонку для препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C8, градиент $H_2O:CH_3CN$ 60:40 \rightarrow 0:100 в течение 40 мин, время удерживания = 20 мин). Требуемые фракции сушат вымораживанием, получая при этом 667 мг (67%) указанного в заголовке сульфонида в виде бледно-желтого порошка.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,72 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 3H), 6,52 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,57-3,42 (шд, J = 11,7 Гц, 2H), 3,52-3,33 (м, 1H), 2,62 (т, J = 10,4 Гц, 2H), 2,00-1,90 (шд, J = 10,6 Гц), 1,43 (квд, J = 10,2, 3 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 164,66 (с, C=O), 150,51 (с), 149,32 (с), 148,20 (с), 135,30 (с), 134,22 (с), 134,11 (д), 132,98 (д), 131,49 (д), 130,67 (д), 130,44 (с), 127,00 (д), 126,60 (д), 122,38 (д), 120,41 (д), 119,81 (кв, J = 326 Гц, CF_3), 116,72 (д), 112,79 (д), 47,43 (д), 45,15 (т), 38,58 (т), 30,66 (т). M/Z APCL: 633 (M+1), 631 (M-1). Анализ ВЭЖХ: время удерживания = 6,41 мин (способ а). $C_{24}H_{23}F_3N_4O_7S_3$. Вычислено: C 45,56%; H 3,66%; N 8,86%. Найдено: C 45,30%; H 3,73%; N 8,85%.

В вышеописанной последовательности реакций исходный 3-нитробензоилхлорид можно заменить другими ацилирующими реагентами, которые включают (но не ограничиваются ими) 4-нитробензоилхлорид, 4-хлорбензоилхлорид, 3-метоксибензоил-хлорид, трифторуксусный ангидрид.

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектрологии для указанных примеров.

При-мер	Название	ВЭЖХ (Rt)	Чис-тота	Гра-диент ВЭЖХ	Масс-спект р М+1	Масс-спект р М
178	N-[(5-([4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил) пиперидин-1-ил] сульфони-л) тиен-2-ил) метил] -3-нитробензамид	5,62	63,1	а	527	525
179	4-нитро-N-([5-([4-{3-[(трифторметил) сульфонил] анилино} пиперидин-1-ил) сульфонил] тиен-2-ил) метил) бензамид	6,77	87,3	а	633	631
180	N-[(5-([4-(2,4-дифторбензоил) -пиперидин-1-ил] сульфони-л) тиен-2-ил) метил] -4-нитробензамид	6,3	92,7	а	550	548
181	N-[(5-([4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил) пиперидин-1-ил] сульфони-л) тиен-2-ил) метил] -4-нитробензамид	5,6	77,3	а	527	525
182	N-[(5-([4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил) пиперидин-1-ил] сульфони-л) тиен-2-ил) метил] -3-нитробензамид	5,62	63,1	а	527	525
183	4-нитро-N-([5-([4-{3-[(трифторметил) сульфонил] анилино} пиперидин-1-ил) сульфони-л) тиен-2-ил) метил) бензамид	6,77	87,3	а	633	631
184	N-[(5-([4-(2,4-дифторбензоил) пиперидин-1-ил] сульфони-л) тиен-2-ил) метил] -4-нитробензамид	6,3	92,7	а	550	548
185	N-[(5-([4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил) пиперидин-1-ил] суль-фонил) тиен-2-ил) метил] -4-нитробензамид	5,6	77,3	а	527	525
186	3-нитро-N-[(5-([4-(3-метокси-анилино) пиперидин-1-ил] сульфо-нил) тиен-2-ил) метил] бензамид	4,86	88,3	а	533	531

187	3-нитро-N-([5-([4-[3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	7,03	91	a	568	566
188	N-([5-([4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)-3-нитробензамид	4,2	97,5	a	544	542
189	3-нитро-N-([5-([4-[3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	5,71	91,4	a	579	0
190	3-нитро-N-([5-([4-[3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	5,64	92,2	a	547	0
191	N-([5-([4-[3-(аминосульфонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)-3-нитробензамид	5,32	63	a	580	0
192	метил 3-([1-([5-([3-нитробензоил]амино)метил]тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)амино)бензоат	5,89	88,3	a	559	557
193	N-([5-([4-[3-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)-3-нитробензамид	4,44	65,2	a	0	542
194	3-нитро-N-([5-([4-[3-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	6,53	88,4	a	546	544
195	3-нитро-N-([5-([4-(2-метоксианилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	4,71	86,1	a	532	530
196	3-нитро-N-([5-([4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	7,23	94,5	a	569	567
197	3-нитро-N-([5-([4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	6,68	91,4	a	546	544
198	N-([5-([4-(4-хлоранилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)-3-нитробензамид	6,12	94,7	a	535	533
199	3-нитро-N-([5-([4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	7,09	91,3	a	569	567
200	3-нитро-N-([5-([4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид	6,92	92,4	a	633	631
201	N-([5-([4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)-3-нитробензамид	4,91	61,1	a	544	542

202	N-[(5-([4-(3-пропиланилино) пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	5,44	81,3	a	543	541
203	N-[(5-([4-(3-хлоранилино) пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид	6,18	92,5	a	535	533
204	4-нитро-N-[(5-([4-(3-метоксианилино) пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,01	97	a	531	529
205	4-нитро-N-[(5-([4-[3-(трифторметил)анилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	6,98	97,1	a	569	567
206	N-[(5-([4-[3-(диметиламино)анилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид	4,23	89,7	a	544	542
207	4-нитро-N-[(5-([4-(3-пропиланилино) пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,44	97,5	a	543	541
208	4-нитро-N-[(5-([4-[3-(метилсульфонил)анилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,36	92,1	a	579	577
209	4-нитро-N-[(5-([4-[3-(метилсульфанил)анилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,29	90,1	a	547	545
210	N-[(5-([4-[3-(аминосульфонил)анилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид	4,96	90,8	a	580	578
211	метил 3-([1-([5-([4-нитробензоил)амино)метил]тиен-2-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил]амино)бензоат	5,5	99	a	559	557
212	3-([1-([5-([4-нитробензоил)амино)метил]тиен-2-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил]амино)бензамид	4,4	87	a	544	542
213	4-нитро-N-[(5-([4-[3-нитроанилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	6,13	86,3	a	546	544
214	4-нитро-N-[(5-([4-[2-метоксианилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	4,4	97,8	a	531	529
215	4-нитро-N-[(5-([4-[2-(трифторметил)анилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	6,76	97,7	a	569	567
216	4-нитро-N-[(5-([4-[2-нитроанилино] пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	6,66	99,5	a	546	544
217	N-[(5-([4-(4-хлоранилино) пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид	6,11	99	a	535	533

218	4-нитро-N-([5-([4-[4-(трифтор-метил)анилино]пиперидин-1-ил)·сульфонил]тиен-2-ил]метил)бензамид	6,62	94,7	a	569	567
219	4-нитро-N-([5-([4-[4-(трифтор-метил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)бензамид	6,48	96,8	a	633	631
220	N-([5-([4-[4-(аминокарбонил)-анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-4-нитробензамид	4,92	96,7	a	543	541
221	N-([5-([4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-4-нитробензамид	5,41	92,4	a	605	603
222	N-([5-([4-[3-[амино(имино)метил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-3-нитробензамид	4,24	90,4	a	543	541
223	N-([5-([4-[3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-3-нитробензамид	5,22	94,7	a	610	608
224	N-([5-([4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-3-нитробензамид	4,35	87,9	a	501	499
225	N-([5-([4-[3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-4-нитробензамид	4,91	94	a	610	608
226	N-([5-([4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-4-нитробензамид	4,34	94,4	a	501	499
227	N-([5-([4-[3-[амино(имино)метил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-4-нитробензамид	4,23	90,8	a	543	541
228	3-нитро-N-([5-([4-[3-[(трифтор-метил)сульфанил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)бензамид	7,23	88	a	601	599
229	4-нитро-N-([5-([4-[3-[(трифтор-метил)сульфанил]анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)бензамид	7,28	90,4	a	601	599
230	3-нитро-N-([5-([4-[(3-нитропиперидин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)бензамид	6,35	95,8	a	547	545
231	N-([5-([4-[(2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил)амино]пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил]метил)-3-нитробензамид	5,18	94,5	a	591	589

232	N-[(5-{[4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	4,88	92	a	541	539
233	3-нитро-N-[(5-{[4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,14	90,2	a	543	541
234	3-нитро-N-[(5-{[4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,23	93,2	a	543	541
235	N-[(5-{[4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	5,5	94,4	a	557	555
236	3-нитро-N-[(5-{[4-(3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,44	91,1	a	568	566
237	3-нитро-N-[(5-{[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	7,36	97,5	a	514	512
238	N-[(5-{[4-([3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	7,27	90,3	a	604	602
239	N-[(5-{[4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	5,97	82,3	a	577	575
240	N-[(5-{[4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид	5,86	69	a	591	589
241	3-нитро-N-[(5-{[4-(3-(морфолин-4-илсульфонил)анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,92	96,4	a	650	648
242	3-нитро-N-[(5-{[4-(3-пропилфенокси)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	7,56	75	a	544	542
243	4-нитро-N-[(5-{[4-(пиримидин-2-ил-амино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	4,28	92	a	503	501
244	N-[(5-{[4-(3-аминопиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид	4,06	90	a	517	515
245	4-нитро-N-[(5-{[4-([3-нитропиридин-2-ил]амино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,31	94,3	a	547	545
246	N-[(5-{[4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид	4,92	89,9	a	541	539
247	4-нитро-N-[(5-{[4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	6,17	93,9	a	543	541

248	4-нитро-N-[(5-{[4-(4-пропиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	5,27	93,8	a	543	541
249	N-[(5-{[4-(3-трет-бутиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-нитробензамид	5,54	92,7	a	557	555
250	4-нитро-N-[[5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил) анилино] пиперидин-1-ил} сульфонил) тиен-2-ил] метил] бензамид	5,43	94,3	a	568	566
251	4-нитро-N-[(5-{[4-(2-фенилэтил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	7,32	97,9	a	514	512
252	N-({5-[4-({3-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) амино} пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-нитробензамид	7,29	86,1	a	604	602
253	N-[(5-{[4-([1,1'-бифенил]-3-ил-амино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-нитробензамид	6	85,2	a	577	575
254	N-[(5-{[4-(3-бензиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-4-нитробензамид	5,9	90,4	a	591	589
255	4-нитро-N-[[5-({4-[3-(морфолин-4-илсульфонил) анилино] пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил] метил] бензамид	5,95	95,5	a	650	648
256	N-[(5-{[4-(2-аминоанилино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил]-3-нитробензамид	4,37	75,6	a	516	514
257	3-нитро-N-[(5-{[4-(пиримидин-2-иламино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	4,24	89,1	a	503	501
258	N-[[5-({4-[3-аминопиридин-2-ил] амино} пиперидин-1-ил] сульфонил) тиен-2-ил] метил]-3-нитробензамид	4,03	80	a	517	515
259	N-({5-[4-({2-нитро-4-[(трифторметил) сульфонил] анилино} пиперидин-1-ил) сульфонил} тиен-2-ил) метил]-3-метоксибензамид	6,66	96,8	a	690	988
259	этил 5-[[3-метоксибензоил] амино] метил]-2-[[4-({3-[(трифторметил) сульфонил] анилино} пиперидин-1-ил) сульфонил] тиофен-3-карбоксилат	6,66	96,8	a	690	988
260	3-нитро-N-[(5-{[4-(3-фенилпропил) пиперазин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	4,41	99,3	a	529	527
261	3-нитро-N-({5-[4-({4-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино} пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	5,78	99,3	a	571	569

262	N-[(5- { [4- (3-циклогексил-4-гидроксианилино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] -3-нитробензамид	4,78	81	a	599	597
263	N- ({5- [(4- {3- [(бутиламино) сульфонил] анилино} пиперидин-1-ил) сульфонил} тиен-2-ил) метил] -3-нитробензамид	5,8	99,4	a	636	634
264	N-[(5- { [4- (3-этиланилино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] -3-нитробензамид	4,64	97,6	a	529	527
265	3-нитро-N- [(5- { [4- (5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	5,13	88,5	a	555	553
266	4-нитро-N- [(5- { [4- (3-пропилфеноксипиперидин-1-ил) сульфонил} тиен-2-ил) метил] бензамид	7,57	75,8	a	544	542
267	N- [(5- { [4- (2,4-дифторбензоил) пиперидин-1-ил] сульфонил} тиен-2-ил) метил] -3-нитробензамид	6,33	97,7	a	550	553

Способ № 4.

Пример 268. Получение N-[(5-{{4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамида (268).

{{(3-Метоксибензоил)амино}метил}тиофен-2-сульфонилхлорид (268a).

Указанный в заголовке сульфонилхлорид получают в соответствии со способом синтеза № 3 (пример 177).

После выполнения флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента циклогексана/EtOAc 1:1 основные фракции пере-кристаллизуют из CH₂Cl₂/циклогексана, получая при этом 17,5 г чистого соединения 268a.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,79 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,70-7,35 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (м, 2H), 5,07 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).

N-[(5-{{4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид (268).

Соединение 268 получают общим способом, используемым для получения соединения 2, и выделяют в виде бесцветного твердого вещества с выходом 98% (62 мг). M/Z APСI: 535 (M+1), 533 (M-1). Анализ ВЭЖХ: время удерживания = 6,22 мин (способ а).

Пример 269. Получение 2-гидрокси-N-({5-[[4-{{3-((трифторметил)сульфонил)анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил]метил}бензамид) (269).

Диаллилтиофен-2-илметиламин (269a).

Раствор 2-аминометилтиофена (51,4 г, 956 ммоль) и iPr₂NEt (140 г, 1081 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 л) вводят в 3 л колбу, оснащенную холодильником и эффективной магнитной мешалкой. Добавляют аллилбромид (115,7 г, 454 ммоль), в результате чего умеренно экзотермическая реакционная смесь через 2 ч самопроизвольно достигает температуры кипения с обратным холодильником. Смесь перемешивают в течение ночи (16 ч), промывают (насыщенный раствор NaHCO₃, насыщенный раствор соли), сушат (MgSO₄) и концентрируют. Полученное масло фильтруют через силикагель (EtOAc:гексан, 1:4). Фильтрат концентрируют и производят повторное фильтрование, получая при этом 70,3 г (80%) указанного в заголовке диаллиламина в виде желтовато-коричневого масла, чистоту которого подтверждают ЯМР.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,25 (шд, J = 5,9 Гц, 1H), 6,98 (шдд, J = 5,1, 2,8 Гц, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 5,99-5,86 (м, 2H), 5,29-5,18 (м, 4H), 3,85 (с, 2H), 3,16 (дд, J = 6,3, 0,9 Гц, 4H).

5-Диаллиламинометилтиофен-2-сульфонилхлорид (269b).

Раствор аллилзащищенного тиофена 269a (6,2 г, 32,1 ммоль) в Et₂O охлаждают до -70°C на бане со смесью сухого льда с ацетоном. В течение 2 мин добавляют раствор трет-BuLi в пентане (21,38 мл, 1,5M, 32,1 ммоль), при этом температура внутри смеси сразу же повышается до -50°C, и смесь окрашивается в оранжевый цвет. Через 10 мин в смесь барботируют SO₂ в течение 2 мин, что вызывает мгновенное образование густого осадка. Реакционную смесь оставляют нагреваться до 0°C и добавляют суспензию NCS (4,63 г, 32,1 ммоль) в ТГФ (20 мл), в результате чего суспензия окрашивается в пурпурный цвет. Смесь выдерживают в течение 45 мин при комнатной температуре, затем фильтруют через SiO₂ и элюируют EtOAc. Полученный продукт упаривают, разбавляют EtOAc:гексаном (1:5) и фильтруют через SiO₂, получая при этом 5,0 г (53%) указанного в заголовке сульфонилхлорида 269b в виде бледно-коричневого масла, которое используют без дальнейшей очистки.

N,N-Диаллил-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)амин (269с). Раствор 4-(3-трифторметансульфонилфениламино)пиперидина (731 мг, 2,37 ммоль) и Et₃N (0,5 мл, 3,58 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) обрабатывают диаллиламиносульфонилхлоридом 269b при 23°C. В течение 5 мин образуется густой осадок, после чего смесь перемешивают в течение ночи (даже если образование осадка прекращается в течение нескольких минут). Смесь разбавляют CH₂Cl₂ (50 мл), промывают (H₂O, насыщенный раствор соли), сушат (MgSO₄), упаривают и получают сырой продукт, который фильтруют через силикагель (EtOAc:циклогексан, 1:1), получая при этом 1,15 г (86%) указанного в заголовке бисаллиламина, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

2-Гидрокси-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид (269).

Раствор бисаллиламина 269с (1,15 г, 2,04 ммоль), N,N'-диметилбарбитуровой кислоты (NDMBA, 637 мг, 4,08 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (110 мг, 0,096 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) дегазируют, барботируя аргон в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение выходных дней (3 дня), концентрируют, разбавляют ДМФ (12 мл) и обрабатывают салициловой кислотой (290 мг, 2,10 ммоль), 1-гидроксибензотриазолом (НОВт, 283 мг, 2,10 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил) карбодиимидом (EDC, 402 мг, 2,10 ммоль) в течение 24 ч при 23°C. Смесь разбавляют EtOAc, промывают (H₂O, насыщенный раствор NaHCO₃, насыщенный раствор соли), сушат (MgSO₄), упаривают и получают сырой 3-гидроксибензамид. Полученный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₈, H₂O:CH₃CN, 60:40 → 0:100 в течение 40 мин, время удерживания = 23 мин) и сушат вымораживанием, получая при этом 466 мг (38% от соединения 269с) указанного в заголовке 3-гидроксибензамида в виде белого порошка.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 12,1 (с, 1H), 9,48 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,9, 1,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,91 (тд, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,57-3,47 (шд, J = 12,1, 2H), 3,52-3,35 (шм, 1H), 2,62 (т, J = 10,4 Гц, 2H), 2,07 (с, 1,2H, остаточный CH₃CN), 2,02-1,92 (шд, J = 10,4 Гц, 2H), 1,47 (квд, J ~ 11,2, 3,6 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ: 167,52 (с, C=O), 158,36 (с), 148,98 (с), 147,85 (с), 132,83 (д), 132,74 (с), 131,47 (д), 130,00 (д), 128,98 (с), 127,09 (д), 125,52 (д), 124,83 (с), 118,92 (кв, остаточный CH₃CN), 118,34 (кв, J = 326 Гц, CF₃), 117,75 (д), 116,24 (д), 115,23 (д), 114,19 (кв), 111,33 (д), 45,93 (д), 43,66 (т), 36,66 (т), 29,18 (т), 0,00 (с, остаточный CH₃CN). M/Z APCI: 604 (M+1), 602 (M-1). Анализ ВЭЖХ: время удерживания = 6,60 мин (способ а). C₂₄H₂₄F₃N₃O₆S₃·0,3CH₃CN·1,0H₂O. Вычислено: С 47,53%; Н 4,36%; N 7,44%. Найдено: С 47,41%; Н 4,09%; N 7,49%.

При выполнении данного способа салициловую кислоту можно заменить другими карбоновыми кислотами, которые включают (но не ограничиваются ими) 4-хлорбензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, 3-нитробензойную кислоту, 3-метоксибензойную кислоту, 5-нитро-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту, 2-гидроксииникотиновую кислоту, 2-меркаптоникотиновую кислоту, 3,4-дигидроксибензойную кислоту, 2-пиколиновую кислоту.

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектропии для указанных примеров.

Пример	Название	ВЭЖХ (Rt)	Числота	Градиент ВЭЖХ	Масс-спектр M+1	Масс-спектр M
270	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	5,55	91,6	а	512	510
271	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-гидроксибензамид	5,6	89,4	а	498	496

272	N-([5-([4-[4-(1,3-дифтиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-нитробензамид	5,74	88,1	a	605	603
273	3-метокси-N-([5-([4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	4,58	88,6	a	516	514
274	3-метокси-N-([5-([4-[3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	6,5	97,5	a	554	552
275	N-([5-([4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	4,4	83,1	a	530	528
276	3-метокси-N-([5-([4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	5,29	93,3	a	528	526
277	3-метокси-N-([5-([4-[3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	5,59	95,7	a	564	562
278	3-метокси-N-([5-([4-[3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	5,5	97	a	532	530
279	N-([5-([4-[3-(аминосульфонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	5,2	93,8	a	565	563
280	метил-3-([1-([5-([3-метоксибензоил)амино]метил)тиен-2-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)бензоат	5,76	96,8	a	544	542
281	N-([5-([4-[3-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	4,08	95,4	a	529	527
282	3-метокси-N-([5-([4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	4,58	90,2	a	516	514
283	N-([5-([4-(3-нитроанилино)пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	6,44	89,3	a	531	529
284	3-метокси-N-([5-([4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	7,15	96,9	a	554	552
285	N-([5-([4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	6,59	95,2	a	531	529
286	N-([5-([4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	4,57	95,2	a	529	0

287	N-([5-([4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	5,64	96,6	a	599	597
288	N-([5-([4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	6,57	97,7	a	520	518
289	N-([5-([4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	6,86	100	a	520	518
290	3-метокси-N-([5-([4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	6,88	98	a	618	616
291	N-([5-([4-(3-[амино(имино)метил]анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	4,18	91,3	a	528	526
292	N-([5-([4-[3-(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	5,11	92,2	a	594	592
293	3-метокси-N-([5-([4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	6,55	88,1	a	618	616
294	N-([5-([4-анилинопиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	4,52	88,5	a	486	484
295	3-метокси-N-([5-([4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	6,54	92,9	a	586	584
296	N-([5-([4-(4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	3,98	88	a	502	500
297	3-нитро-N-([5-([4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	7,23	88	a	601	599
298	4-нитро-N-([5-([4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	7,28	90,4	a	601	599
299	N-([5-([4-(2-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	4,12	89,8	a	502	500
300	3-метокси-N-([5-([4-(пиримидин-2-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)бензамид	4,15	92,7	a	488	486
301	N-([5-([4-[3-аминопиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил]метил)-3-метоксибензамид	3,96	93,1	a	502	500

302	N-[(5-([4-({3-нитропиперидин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	6,22	100	a	532	530
303	N-[(5-([4-({2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	5,04	98,5	a	576	574
304	N-[(5-([4-({2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	4,81	97,1	a	526	524
305	3-метокси-N-[(5-([4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,99	99	a	528	526
306	3-метокси-N-[(5-([4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,15	97,9	a	528	526
307	N-[(5-([4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	5,41	98,9	a	542	540
308	N-[(5-([4-({3-хлор-5-(трифторметил)пиперидин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	7,23	96,1	a	589	587
309	3-метокси-N-[(5-([4-({3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,25	94,9	a	553	551
310	N-[(5-([4-({1,1'-бифенил}-3-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	5,82	97,1	a	562	560
311	3-метокси-N-[(5-([4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	7,55	78,7	a	529	527
312	3-метокси-N-[(5-([4-({3-(морфолин-4-ил)сульфонил)анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,85	96,9	a	635	633
313	3-метокси-N-[(5-([4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	7,2	98,3	a	499	497
314	N-[(5-([4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	5,77	97,6	a	576	574
315	3-метокси-N-[(5-([4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	4,33	99,7	a	514	512
316	3-метокси-N-[(5-([4-({4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил)тиен-2-ил)метил]бензамид	5,69	100	a	556	554

317	N-[(5-{[4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	4,76	91,7	a	584	582
318	N-[(5-{[4-(3-{(бутиламино)сульфонил}анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	5,77	99,3	a	621	619
319	N-[(5-{[4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид	4,54	94,4	a	514	512
320	3-метокси-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид	5,02	88,2	a	540	538
321	N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-5-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксамид	5,12	96,2	a	517	515
322	N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-карбоксамид	4,15	93	a	499	497
323	N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2-дигидропиперидин-3-карбоксамид	4,43	85,8	a	515	513
324	N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3,4-дигидроксибензамид	4,62	89,1	a	514	512
325	N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]пиперидин-2-карбоксамид	5,22	98,9	a	483	481

Пример 326. Получение N-[(5-{[4-(гексилокси)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамида (326).

N,N-Диаллил-N-[(5-{[4-(гексилокси)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]амин (326a).

К раствору 4-гидроксипиперидина (190 мг, 1,88 ммоль) и DIEA (0,87 мл, 5,13 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляют раствор 5-([1-(4-хлорфенил)метаноил]амино)метилтиофен-2-сульфонилхлорида (1b) (500 мг, 1,71 ммоль) в горячем DCE. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Добавляют 100 мл EtOAc и избыток аминов экстрагируют HCl (1н. раствор). Промежуточное соединение сульфонида используют без дальнейшей очистки, растворяя 300 мг (0,84 ммоль) в сухом ДМФ в атмосфере Ar . Добавляют NaN (60 мг, 50% в парафиновом масле, 1,01 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционная смесь окрашивается в оранжевый цвет. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, пока не прекратится выделение газа. К вышеуказанному раствору добавляют иодгексан (356 мг, 1,68 ммоль), растворенный в 1 мл ДМФ, и реакционную смесь нагревают при 70°C в течение ночи. ДМФ выпаривают досуха и сырой продукт поглощают CH_2Cl_2 . Органический слой дважды промывают водой, сушат над Mg_3O_4 и упаривают досуха. Сырой продукт очищают на силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/ EtOAc (3:1), и получают 210 мг (59%) чистого соединения 326a в виде бесцветного масла.

N-[(5-{[4-(гексилокси)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид (326).

Раствор соединения 326a (134 мг, 0,3 ммоль), 1,3-диметил-барбитуровой кислоты (94 мг, 0,6 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (12 мг, 0,01 ммоль) перемешивают в атмосфере аргона в 3 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь анализируют ВЭЖХ до полного исчезновения всех исходных веществ. Сырой продукт упаривают досуха и поглощают сухим ТГФ. К полученному раствору добавляют DIEA (230 мкл, 1,5 ммоль) и 3-анизоилхлорид (51 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, добавляют EtOAc и органический слой экстрагируют насыщенным раствором NaHCO_3 , HCl (0,1н. раствор) и насыщенным раствором соли. Сухой раствор упаривают и очищают флеш-хроматографией на

силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/EtOAc (7:3). Соединение 326 получают в виде масла (54 мг, 37%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,43-7,25 (м, 4H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 4,83 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,35 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,35-3,23 (м, 3H), 2,95 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 5H), 1,30-1,20 (м, 8H), 0,87 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). M/Z APСI: 495,2 (M+1).

Пример 327. Получение N-((5-[(4-гептаноилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)-3-метоксибензамида (327).

Метил 1-({5-[(диаллиламино)метил]тиен-2-ил}сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат (327a).

5-Диаллиламинометилтиофен-2-сульфонилхлорид 229b (270 мг, 1,88 ммоль) и DIEA (0,88 мл, 5,13 ммоль) растворяют в 10 мл хлороформа. Полученный раствор добавляют к метилизонипекотату (269 мг, 1,88 ммоль) в 1 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов, разбавляют CH_2Cl_2 и экстрагируют HCl (0,1н. раствор), насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/EtOAc (1:1), и получают 440 мг (65%) соединения 327a в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,30 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,78 (м, 2H), 5,18 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,52 (м, 6H), 3,07 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,84 (м, 2H). M/Z APСI: 399,2 (M+1).

1-({5-[(Диаллиламино)метил]тиен-2-ил}сульфонил)-N-метокси-N-метилпиперидин-4-карбоксамид (327b).

Соединение 327a (390 мг, 1 ммоль) и N,O-диметилгидроксил-амин (148 мг, 1,52 ммоль) перемешивают при -20°C в безводном ТГФ, медленно добавляя изопропилмагнийхлорид в ТГФ (2М раствор, 1,65 мл, 3,23 ммоль). Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 30 минут и затем снова перемешивают при комнатной температуре еще 30 мин. Реакционную смесь гасят раствором хлорида аммония (20%). Водный слой экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/EtOAc (1:1). Соединение 327b (380 мг, 90%) получают в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 7,53 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,89 (м, 2H), 5,24 (м, 4H), 3,86 (с, 2H), 3,62 (м, 5H), 3,15 (м, 7H), 2,74 (м, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,63 (м, 2H). M/Z APСI: 428,1 (M+1).

1-[1-({5-[(Диаллиламино)метил]тиен-2-ил}сульфонил)пиперидин-4-ил]гептан-1-он (327с).

Соединение 327b (376 мг, 0,88 ммоль) растворяют в безводном ТГФ и охлаждают до -20°C . К полученному раствору по каплям добавляют гексилитий (2М раствор в гексане) (2,46 мл, 6,2 ммоль) при -20°C . Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч и выливают в 100 мл HCl/EtOH (5%). Водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 и объединенные органические слои промывают NaOH (2 н раствор) и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Сырое вещество очищают флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/EtOAc (4:1), и получают 186 мг (47%) соединения 327с в виде коричневатого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,40 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,95 (м, 2H), 5,50 (м, 4H), 4,32 (с, 2H), 3,70-3,50 (м, 6H), 2,50 (м, 2H), 2,32 (м, 3H), 1,85 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,30-1,12 (м, 6H), 0,80 (т, $J = 6,6$ Гц, 3H). M/Z APСI: 453,2 (M+1).

N-({5-[(4-Гептаноилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-3-метоксибензамид (327).

Раствор соединения 327с (100 мг, 0,22 ммоль), 1,3-диметил-барбитуровой кислоты (69 мг, 0,44 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладия (12 мг, 0,01 ммоль) перемешивают в 3 мл CH_2Cl_2 в течение ночи. Удаление защитных групп проверяют ТСХ. После полного отщепления защитных групп растворитель выпаривают досуха. Сырой продукт поглощают ТГФ, добавляют DIEA (76 мкл, 0,33 ммоль), после чего медленно добавляют 3-анизоилхлорид (38 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, разбавляют EtOAc и экстрагируют NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органические слои сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Сырую смесь очищают флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/EtOAc (1:1), и получают 30 мг (50%) соединения 327 в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,40-7,10 (м, 3H), 6,95 (м, 2H), 6,45 (м, 1H), 4,70 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,58 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,27 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,19 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,13 (м, 8H), 0,74 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). M/Z APСI: 506,3 (M+1).

Пример 328. Получение 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}-2-фурил)метил]бензамида (328).

4-Хлор-N-2-фурилметилбензамид (328a).

Раствор 4-хлорбензоилхлорида (3,2 г, 18,5 моль) в 50 мл сухого CH_2Cl_2 добавляют в течение 30 мин к перемешиваемому раствору 2-фурфуриламина (2 г, 20,6 моль) и iPrsNEt (7 мл, 41 моль) в CH_2Cl_2

(200 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч. Смесь разбавляют 200 мл CH₂Cl₂, дважды промывают водным раствором HCl (1н. раствор) и сушат над MgSO₄. Растворитель выпаривают и получают 4 г (83%) указанного в заголовке бензамида в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,05 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,40 (дд, J = 3,7, 1,1 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,46 (д, J = 5,6 Гц, 2H). M/Z APСI: 236,6 (M+1), 234,8 (M-1).

5-({[1-(4-Хлорфенил)метаноил]амино}метил)фуран-2-сульфонилхлорид (328b).

Хлорсульфоновую кислоту (494 мг, 4,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют по каплям к раствору соединения 9a (500 мг, 2,12 ммоль) в CH₂Cl₂ при -80°C. Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 5 ч. Избыток сульфоновой кислоты гасят льдом и NaHCO₃. Добавляют 1,62 мл (40% водный раствор, 2,54 ммоль) гидроксида тетрабутиламмония и полученную соль экстрагируют DCM. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают досуха. Красное масло (1,11 г), выход которого равен 94%, используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточную тетрабутиламмониевую соль сульфоновой кислоты (1,1 г, 1,97 ммоль) растворяют в 20 мл DCM и продувают аргоном. Добавляют трифосген (410 мг, 1,38 ммоль) в виде твердого вещества и затем раствор 60 мкг ДМФ в 2 мл DCM.

Реакционную смесь перемешивают в атмосфере Ar в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и сырой маслянистый остаток очищают флеш-хроматографией, используя в качестве элюента PE/EtOAc (2:1). Из основных фракций получают 450 мг (69%) указанного в заголовке сульфонилхлорида 328b.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,57 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,27 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,43 (т, ш, 1H), 6,40 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H).

4-Хлор-N-([5-({[4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид) (328).

Соединение 328 синтезируют в соответствии со способом синтеза соединения 2. Выход соединения равен 21 мг (82%). Анализ ВЭЖХ: время удерживания = 5,34 мин (способ а). M/Z APСI: 516,2 (M+1), 514,1 (M-1).

Следующие соединения получены аналогично приведенным выше примерам.

В нижеследующей таблице приведены данные ВЭЖХ и масс-спектропии для указанных примеров.

При- мер	Название	ВЭЖХ (Rt)	Чис- тота	Гра- диент ВЭЖХ	Масс- спект р M+1	Масс- спект р M
329	4-хлор-N-([5-({[4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид)	6,41	97,8	а	508	506
330	4-хлор-N-([5-({[4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид)	4,86	92	а	504	502
331	4-хлор-N-([5-({[4-(3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)-2-фурил]метил]бензамид)	6,73	96,8	а	542	540
332	4-хлор-N-([5-({[4-(3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)-2-фурил]метил]бензамид)	4,29	93,6	а	517	515
333	4-хлор-N-([5-({[4-(3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)-2-фурил]метил]бензамид)	5,42	98	а	552	550
334	4-хлор-N-([5-({[4-(3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил]сульфонил)-2-фурил]метил]бензамид)	5,46	96	а	520	518

335	N-([5-([4-[3-(аминсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]2-фурил)метил)-4-хлорбензамид	5,08	94	a	553	551
336	метил 3-([1-([5-([4-хлорбензоил)амино]метил)-2-фурил)сульфонил]пиперидин-4-ил)амино)бензоат	5,64	98	a	532	530
337	3-([1-([5-([4-хлорбензоил)амино]метил)-2-фурил)сульфонил]пиперидин-4-ил)амино)бензамид	4,3	97,1	a	517	515
338	4-хлор-N-([5-([4-[3-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	6,22	87,4	a	519	517
339	4-хлор-N-([5-([4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	4,56	98,4	a	504	502
340	4-хлор-N-([5-([4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	6,86	97,6	a	542	540
341	4-хлор-N-([5-([4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	6,29	97,9	a	519	517
342	4-хлор-N-([5-([4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	5,88	98,1		508	506
343	4-хлор-N-([5-([4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	6,73	96,9		542	540
344	4-хлор-N-([5-([4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	6,57	99,1		606	604
345	N-([5-([4-[4-(аминокарбонил)-анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)-4-хлорбензамид	4,61	94,3		517	515
346	4-хлор-N-([5-([4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	5,55	96,7		578	576
347	N-([5-([4-[3-(амино(имино)метил)анилино]пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)-4-хлорбензамид	4,07	94,5		516	514
348	4-хлор-N-([5-([4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	6,77	94,7	a	606	604
349	N-([5-([4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)-4-хлорбензамид	4,52	93,8		474	472
350	4-нитро-N-([5-([4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил)метил)бензамид	7,12	97	a	574	572

Пример 351. Получение 4-хлор-N-([5-([3-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино]пирролидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамида (351).

4-Хлор-N-([5-([3R]-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил)бензамид (351a).

К суспензии R-3-пирролидинолгидрохлорида (530 мг, 4,29 ммоль) и DIEA (0,75 мл, 14,3 ммоль) в CH₂Cl₂/ДМФ (1:1) добавляют раствор 5-([1-(4-хлорфенил)метаноил]амино)метил-тиофен-2-сульфонил-хлорида 1b (1,0 г, 2,86 ммоль). В конце добавления суспензия переходит в раствор. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют 100 мл EtOAc, избыток амина экстрагируют HCl (1н. раствор)

и промывают насыщенным раствором соли. Органические слои сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха, получая при этом соединение 351a (1,14 г, 99,9%) в виде бесцветной пены.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,34 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,16 (м, 1H), 3,40-3,20 (м, 5H), 3,00 (м, 1H), 3,35-3,23 (м, 3H), 1,80-1,60 (м, 2H). M/Z APCI: 401,2 (M+1), 398,9 (M-1).

4-Хлор-N-($\{5-[(3\text{-оксопирролидин-1-ил)сульфонил}]тиен-2\text{-ил}\}$ метил)бензамид (351b).

При $-80^\circ C$ оксалилхлорид (36 мг, 0,28 ммоль) растворяют в сухом CH_2Cl_2 , медленно добавляя ДМСО (50 мкл, 0,6 ммоль). Раствор перемешивают в атмосфере Ar в течение 15 мин. Соединение 351a (100 мг, 0,25 ммоль) растворяют в 2 мл CH_2Cl_2 и полученный раствор по каплям добавляют к вышеуказанной реакционной смеси при $-80^\circ C$. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при низкой температуре и добавляют DIEA (0,21 мл, 1,25 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при $-80^\circ C$ в течение 30 мин и оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Образуется белое твердое вещество, после чего реакционную смесь гасят водой и несколько раз экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$ и упаривают досуха. Сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента EtOAc/циклогексан (2:1). Соединение 351b (80 мг, 80%) получают в виде бесцветного твердого вещества.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,72 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,59 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,54 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,35-3,23 (м, 3H), 2,95 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 5H), 1,30-1,20 (м, 8H), 0,87 (т, J = 6,8 Гц, 3H). M/Z APCI: 399,0 (M+1), 397,2 (M-1).

4-Хлор-N-($\{5-[(3-[(3\text{-трифторметил)сульфонил}]анилино})\text{пирролидин-1-ил)сульфонил}]тиен-2\text{-ил}\}$ метил)бензамид (351).

Соединение 351b получают способом № 1 по примеру 110 и выделяют в виде бесцветного твердого вещества с выходом 84% (15 мг). M/Z APCI: 609 (M+1), 607 (M-1).

Пример 352. Получение 4-хлор-N-($\{5-[(4-[(3\text{-трифторметил)сульфонил}]анилино})\text{азепан-1-ил)сульфонил}]тиен-2\text{-ил}\}$ метил)бензамида (352).

Соединение 352 получают способом № 1 по примеру 110 и выделяют в виде бесцветного твердого вещества с выходом 47% (12 мг). M/Z APCI: 637 (M+1), 639 (M-1).

Пример 353. Получение фармацевтической композиции.

Приведенные ниже примеры составов иллюстрируют типичные фармацевтические композиции по настоящему изобретению, не ограничивая его объем.

Состав 1 - таблетки.

Соединение сульфонида формулы I смешивают в виде сухого порошка со связывающим веществом, представляющим собой сухой желатин, в примерном массовом соотношении 1:2. В качестве смазывающего вещества добавляют небольшое количество стеарата магния. Из полученной смеси в таблетировочной машине формируют таблетки массой 240-270 мг (80-90 мг активного соединения сульфонида в одной таблетке).

Состав 2 - капсулы.

Соединение сульфонида формулы I смешивают в виде сухого порошка с крахмалом в примерном массовом соотношении 1:1.

Полученной смесью заполняют капсулы на 250 мг (125 мг активного соединения сульфонида в одной капсуле).

Состав 3 - жидкость.

Соединение сульфонида формулы I (1250 мг), сахарозу (1,75 г) и ксантановую камедь (4 мг) перемешивают, пропускают через сито с размером № 10 меш стандарта США и смешивают с заранее приготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натрийкарбоксиметилцеллюлозы (11:89, 50 мг). Бензоат натрия (10 мг), ароматизатор и краситель разводят водой и добавляют при перемешивании. Затем добавляют требуемое количество воды до общего объема, равного 5 мл.

Состав 4 - таблетки.

Соединение сульфонида формулы I смешивают в виде сухого порошка со связывающим веществом, представляющим собой сухой желатин, в примерном массовом соотношении 1:2. В качестве смазывающего вещества добавляют небольшое количество стеарата магния. Из полученной смеси в таблетировочной машине формируют таблетки массой 450-900 мг (150-300 мг активного соединения сульфонида).

Состав 5 - инъекционный раствор.

Соединение сульфонида формулы I растворяют в водной среде для инъекций, содержащей стерильный физиологический раствор с буфером, до концентрации, равной примерно 5 мг/мл.

Пример 354. Биологические анализы.

Результаты биологических анализов

Активность производных сульфонида формулы I определяют при помощи описанных ниже биологических анализов *in vitro* и *in vivo*.

Анализы JNK2 и 3 *in vitro*. JNK3 и/или 2 анализируют на 96-луночных планшетах МТТ, инкубируя 0,5 мкг рекомбинантной предварительно активированной киназы GST-JNK3 или GST-JNK2 с 1 мкг рекомбинантной биотинилированной киназы GST-с-Jun и 2 мкМ $^{33}\gamma$ -АТФ (2 нСi/мкл) в присутствии или отсутствии сульфонида ингибиторов формулы I с использованием реакционной смеси объемом 50 мкл, содержащей 50 мМ трис-HCl, pH 8,0, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ дитиотреитола и 100 мкМ NaVO₄. Культуру инкубируют в течение 120 мин при комнатной температуре и прекращают реакцию, добавляя 200 мкл раствора, содержащего 250 мкл покрытых стрептавидином гранул SPA (Amersham, Inc.), 5 мМ EDTA, 0,1% Triton X-100 и 50 мкМ АТФ в физиологическом растворе, забуференном фосфатом (PBS). После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре гранулы осаждают центрифугированием при 1500 × g в течение 5 мин, вновь суспендируют в 200 мкл PBS, содержащего 5 мМ EDTA, 0,1% Triton X-100 и 50 мкМ АТФ, измеряют радиоактивность в сцинтилляционном счетчике β-излучения и осаждают гранулы, как это описано выше. Если GST-с-Jun заменить биотинированным GST-1-ATF₂ или белком на основе миелина, данный анализ можно использовать для измерения ингибирования предварительно активированных киназ p38 и ERK MAP.

Пример	JNK3	JNK2	p38	ERK2
37	0,68	1,19	>30	>30
84	0,86	1,30	>30	>30
86	0,80	1,05	>30	>30
91	0,15	0,64	>30	>30
109	0,23	0,59	>30	>30
110	0,11	0,31	>30	>30
120	0,40	0,56	>30	>30
131	0,71	2,23	>30	>30
155	0,53	0,50	>30	>30
168	0,89	1,20	>30	>30
204	0,17	0,22	>30	>30
211	0,27	0,39	>30	>30
271	0,36	0,22	>30	>30
285	0,19	0,23	>30	>30

Величины, указанные для JNK2 и 3, p38 и ERK2, означают IC₅₀ (мкМ), то есть количество, необходимое для 50% ингибирования указанной киназы-мишени (например, JNK2). Из приведенной выше таблицы видно, что указанные испытуемые соединения формулы I оказывают существенное влияние как на JNK2, так и JNK3, но практически не влияют на p38 и ERK2, из чего следует, что они обладают избирательным ингибирующим действием.

Культура симпатических нейронов и анализ жизнеспособности

Симпатические нейроны, выделенные из верхнего шейного ганглия (SCG) новорожденных крыс (p4), диссоциируют в диспазе, помещают при плотности 10⁴ клеток/см² на 48-луночные планшеты МТТ, покрытые коллагеном из хвостов крыс, и культивируют в среде Лейбовица, содержащей 5% крысиную сыворотку, 0,75 мкг/мл NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN) и 10⁵ М арабинозина. Гибель клеток индуцируют на 4-й день культивирования, воздействуя на культуру средой, содержащей 10 мкг/мл антитела против NGF (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN) без NGF или арабинозина в присутствии или отсутствии сульфонида ингибиторов. Через 24 ч после индукции гибели клеток определяют жизнеспособность клеток, инкубируя культуру в течение 1 ч при 37°C в 0,5 мг/мл 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолбромид (МТТ). После инкубации в МТТ клетки вновь суспендируют в ДМСО, переносят на 96-луночный планшет МТТ и определяют жизнеспособность клеток путем измерения оптической плотности при 590 нм.

Результаты данного анализа при использовании различных испытуемых соединений показывают, что соединения формулы I препятствуют гибели нейронов (живые нейроны составляют от 10 до 80%).

Анализ высвобождения IL-2.

Клетки Джурката, линия лейкозных Т-клеток (Американская коллекция типовых культур № TIB 152), культивируют в среде RPMI 1640 (Gibco, BRL), содержащей 10% термоактивированную фетальную телячью сыворотку (FCS), глутамин и пенстреп. Суспензию клеток в указанной среде разводят до 2,10⁶ клеток/мл. Клетки помещают (2,10⁵ клеток/лунка) на 96-луночный планшет, содержащий испытуемое соединение в различных концентрациях (конечная концентрация соединений 10, 3, 1, 0,3, 0,1 мкМ). Полученную смесь инкубируют в течение 30 мин при 37°C во влажной атмосфере CO₂. Затем все лунки с клетками за исключением контрольных лунок обрабатывают 10 мкл РМА + иономицин (конечная концентрация равна 0,1 мкМ и 1 мкМ). В лунки, не содержащие соединений, добавляют 10 мкл среды RPMI, содержащей 2% ДМСО (конечная концентрация = 0,1%). Клетки инкубируют в течение 24 ч при 37°C, затем собирают супернатант (супернатант замораживают при -20°C, если его не используют в тот же день) и анализируют IL-2 в супернатанте методом ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ).

Анализ IL-2 методом ELISA. Высвобождение IL-2 в среду из PMA + ионостимулированных клеток Джурката в присутствии или отсутствии испытуемых соединений анализируют методом ELISA так, как это описано ниже.

Растворы

Буфер для промывки: PBS - 0,05% твин
 Разбавитель: PBS - 0,05% твин
 Субстратный раствор: 0,1М лимонной кислоты/0,1М Na₂HPO₄
 Прекращающий реакцию раствор: 20% H₂SO₄
 Совмещенные пары антител/эталон:
 Препараты фирма R&S Systems
 Моноклональное антитело против IL-2 человека (MAV602) (захват)
 Биотинилированное антитело против IL-2 человека (BAF202) (детектирование)
 Рекомбинантный IL-2 человека (202-IL-010) (эталон)

Подготовка планшета

100 мкл иммобилизованного антитела, разведенного в PBS в количестве 5 мкг/мл, переносят на 96-луночный планшет для ELISA и инкубируют в течение ночи при комнатной температуре.

Отсасывают содержимое всех лунок и трижды промывают буфером для промывки. После выполнения последней промывки планшет увлажняют.

1. Вводят 200 мкл PBS - 10% FCS. Инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре.
2. Повторяют стадию промывки 2.

Методика выполнения анализа

1. Добавляют 100 мкл образца или эталона (2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 пг/мл) и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре.
2. Промывают 3 раза.
3. Добавляют 100 мкл биотинилированного антитела против IL-2 человека в количестве 12,5 нг/мл. Инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре.
4. Промывают 3 раза.
5. Добавляют 100 мкл стрептавидина-HRP (Zymed № 43-4323) в соотношении 1:10000. Инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре.
6. Промывают 3 раза.
7. Добавляют 100 мкл субстратного раствора (лимонная кислота/Na₂HPO₄ (1:1) + H₂O₂ 1:2000 + OPD). Инкубируют в течение 20-30 мин при комнатной температуре.
8. В каждую лунку добавляют 50 мкл прекращающего реакцию раствора.
9. Определяют оптическую плотность при помощи спектрофотометра для прочтения титрационных микропланшетов, установленного на 450 нм, с коррекцией при 570 нм.

Ниже суммированы результаты данного анализа с использованием разных испытуемых соединений.

Пример	% ингибирования продуцирования IL2 при 3 мкМ
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

Анализ репортерной киназы C-Jun

Культура клеток

Клетки Hlr c-Jun HeLa культивируют в среде DMEM с высокой концентрацией глюкозы, содержащей 10% FCS (Sigma), 2 mM глутамина (Gibco), P/S, 100 мкг/мл гитромицина и 250 мкг/мл G418.

Получение культуры клеток

Банки клеток

Клетки хранят в замороженном состоянии в криобирках в атмосфере жидкого азота в виде суспензии клеток объемом 1,8 мл в культуральной среде, содержащей 10% диметилсульфоксида.

Клетки должны находиться в культуре на протяжении не более 20 пассажей.

Размораживание культуры клеток

При необходимости замороженные пробирки с клетками быстро размораживают при 37°C на водяной бане, которую осторожно вращают до достижения полуразмороженного состояния. Затем суспензию клеток добавляют к 10 мл культуральной среды.

Суспензию клеток затем центрифугируют в течение 5 мин со скоростью 1200 об./мин, супернатант удаляют, клеточный дебрис восстанавливают в среде и вводят в 175 см² колбу, содержащую 25 мл среды. Колбы инкубируют при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

Пассирование клеток

Клетки последовательно субкультивируют (пассируют) до образования слитых на 80% монослоев.

Среду в каждой колбе удаляют и монослой промывают 10-15 мл физиологического раствора, забуференного фосфатом (PBS).

К монослою клеток добавляют раствор трипсина-EDTA, инкубируют при 37°C и осторожно надрезают через определенные промежутки времени для отделения клеток. Полное отделение и дезагрегацию монослоя клеток подтверждают микроскопическим исследованием. Затем клетки вновь суспендируют в 10 мл полной среды и центрифугируют в течение 5 мин со скоростью 1200 об./мин.

Супернатант удаляют, клетки вновь суспендируют в культуральной среде и разводят на 1/5 объема в 175 см³ колбах.

Утро 0-го дня

Получение клеток для трансфекций

Клетки из колб, содержащих почти полностью конфлюэнтные культуры, отделяют и дезагрегируют, производя обработку трипсином, как это описано выше.

Клетки вновь суспендируют в культуральной среде и подсчитывают.

Суспензию клеток разводят средой, получая примерно $3,5 \times 10^6$ клеток/мл, и 1 мл суспензии клеток помещают на 2 чашки размером 10 см для суспензионных культур, содержащие 9 мл культуральной среды.

Чашки инкубируют при 37°C во влажной воздушной атмосфере с 5% CO₂.

Вечер 0-го дня

Трансфекция

Контрольная: 0,2 мкг рТК Renilla, 5,8 мкг рBluescript KS, 500 мкл OPTIMEM (GIBCO), 18 мкл Fugene 6.

Индуцированная: 0,1 мкг рМЕКК1, 0,2 мкг рТК Renilla, 5,7 мкг рBluescript KS, 500 мкл OPTIMEM (GIBCO), 18 мкл Fugene 6, 30 мин, комнатная температура.

Трансфекционную смесь добавляют к клеткам в чашках. Чашки инкубируют в течение ночи при 37°C во влажной воздушной атмосфере с 5% CO₂.

1-й день

Готовят 96-луночный планшет, содержащий 100 мкл культуральной среды в каждой лунке.

Отрицательный контрольный образец (носитель): 2 мкл ДМСО добавляют к 100 мкл (в виде трех одинаковых образцов).

Соединение: 2 мкл исходного титра испытуемого соединения добавляют к 100 мкл (в виде трех одинаковых образцов).

Трансфецированные клетки обрабатывают трипсином и вновь суспендируют в 12 мл культуральной среды.

100 мкл титры добавляют во все лунки 96-луночного планшета.

Планшет инкубируют в течение ночи при 37°C во влажной воздушной атмосфере с 5% CO₂.

Титры испытуемых соединений

Исходные растворы испытуемых соединений имеют нижеследующие концентрации:

3, 1 и 0,1 мМ в 100% ДМСО.

2-й день

Методика испытания

Система для анализа репортерной киназы методом Dual-Luciferase™ (Promega).

Среду удаляют из планшета, клетки дважды промывают 100 мкл PBS и полностью удаляют промыточный раствор до введения реагента PLB. При помощи диспенсера в каждую лунку с культурой вводят 5 мкл однократно разведенного PLB. Культуральные планшеты помещают на качающуюся платформу или ротационный шейкер и осторожно покачивают/встряхивают, чтобы обеспечить полное и равномерное распределение однократно разведенного PLB на поверхности монослоя клеток. Культуральные планшеты покачивают при комнатной температуре в течение 15 мин. 20 мкл лизата переносят на непрозрачно-белый 96-луночный планшет. Считывают показания люменметра.

Инъектируют 50 мкл реагента II для анализа с использованием люциферазы, ждут 5 с, считывают показания в течение 10 с.

Инъектируют 50 мкл реагента для прекращения реакции Stop & Glo®, ждут 5 с, считывают показания в течение 10 с.

Проверяют соотношение единиц радиолюминесценции (RLU) люциферазы/Renilla*1000.

Ниже суммированы результаты данного анализа с использованием разных испытуемых соединений.

Пример	% ингибирования при 10 мкМ
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

Эндотоксиновый шок, индуцированный липополисахаридами (LPS), у мышей.

Способность ингибиторов JNK формулы I значительно уменьшать уровень воспалительных цитокинов, индуцированных введением LPS, определяют описанным ниже способом.

Самцам мышей C57BL/6 инъецируют (200 мкг/кг/ внутривенно) липополисахариды (LPS) (S. abortus-Galanos Lab.), чтобы вызвать у них эндотоксиновый шок, причем за 15 минут до введения LPS мышам внутривенно инъецируют (10 мл/кг) испытуемые соединения (0,1, 1, 10 мг/кг) или NaCl (200 мкМ). Через разные промежутки времени после введения LPS у животных из глазной впадины берут гепаринизированную кровь, полученную кровь центрифугируют со скоростью 9000 об./мин в течение 10 мин при 4°C и собирают супернатант для измерения продуцирования цитокинов у мышей при помощи набора для анализа γ -интерферона (IFN γ) методом ELISA (Duoset R&D Ref. DY485). Испытуемые соединения характеризуются высокой способностью уменьшать число вызывающих воспаление цитокинов. Общая ишемия у песчанок.

Способность ингибиторов JNK формулы I предотвращать гибель клеток во время инсульта определяют описанным ниже способом.

1. Способ испытания.

- Хирургическая операция:

животных анестезируют галотаном или изофлураном (0,5-4%);

у животных сбрасывают шерсть на глотке и рассекают кожу;

сонные артерии (левую и правую) освобождают от ткани;

артерии пережимают микрозажимами "бульдог" в течение 5 мин;

дезинфицируют место операции (бетадин®) и накладывают швы на кожу (скобки Autoclip® или крючки Мичела);

животных помещают под обогревательную лампу до пробуждения;

животных помещают в отдельные клетки для дальнейшего выздоровления.

- Умерщвление животных:

животных умерщвляют через 7 дней после ишемии (путем обезглавливания или введения высокой дозы пентобарбитала);

берут образцы головного мозга.

- Гистологические показатели:

образцы головного мозга замораживают в изопентане (-20°C);

делают тонкий срез гиппокампа, используя криомикротом (20 мкм);

срез окрашивают крезил-фиолетовым и/или методом TUNEL;

производят оценку патологических изменений (в субполях CA1/CA2 гиппокампа);

по модифицированной шкале Герхарда-Боста или

путем подсчета клеток в CA1/CA2.

- Биохимические показатели:

производят микродиссекцию структур головного мозга;

определяют следующие параметры: фрагментацию ДНК, содержание лактата, проникновение кальция;

используют следующие аналитические методы: ELISA, колориметрию, ферментологию, радиометрию.

2. Лечение.

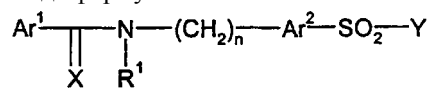
Животным вводят испытуемое вещество или носитель через 15 мин после возобновления кровообращения (через 5-10 мин после выхода из наркоза).

В стандартном испытании используют 50 животных: 5 групп по 10 животных (группа А: контрольная, группы В-Д: испытуемое вещество в 3-х дозах и группа Е: эталонное соединение (кетамин 3 × 120 мкг/кг внутривенно или оротовая кислота 3 × 300 мг/кг внутривенно).

Испытуемые соединения характеризуются высокой способностью предотвращать апоптоз нейронов во время индуцированной общей ишемии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные сульфонамида формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, арилом, карбоксилем, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилом, сульфоксидом, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид;

при условии, что, если Ar¹ означает 4-хлорфенил, X означает O, R¹ означает H, Ar² означает тиенил, Y не может быть пиперазиногруппой, замещенной в пара-положении дифенилметилом, бензо[1,3]диоксол-5-илметилом, 4-метоксифенилом, 2-гидроксиэтилом, метилом, 4-хлорфенилметилом, и Y не может быть 3-метилпиперазиногруппой, замещенной в пара-положении 4-хлорфенилметилом, и Y не может быть группой пиперазино-3,5-диона, которая замещена в пара-положении 2-фенилэтилом, и

далее при условии, что, если Ar¹ означает 4-хлорфенил, X означает O, R¹ означает H, Ar² означает тиенил, то Y не может быть пиперидиногруппой, замещенной в пара-положении 2-гидроксиэтилом;

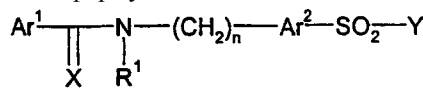
далее при условии, что, если Y означает пиперидино- или пирролидиногруппу, замещенную в β-положении по отношению к атому азота пиперидино- или пирролидиногруппы бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридином или бензо[5,6]циклогепт(3,4)ен [1,2-b]пиридином, когда Ar² означает тиенил, X означает кислород, R¹ означает водород и n равно 1, Ar¹ не должен означать фенильную группу;

далее при условии, что, если X означает кислород, R¹ означает водород и n равно 1, когда Y означает пиперазин, указанный пиперазин в пара-положении к атому азота не должен быть замещен группой, включающей бензамидин или его защищенную форму;

далее при условии, что соединения 2-{[2-(бензоиламинометил)тиофен]-5-сульфонил}-1,2,3,5,6,7-гексагидро-N,N-дипропилциклопент[f]изоиндол-6-амин и N-[[5-[[7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-ил]сульфонил]-2-тиенил]метил]бензамид и его гидрохлорид исключаются;

и, наконец, при условии, что, если X означает кислород и Y означает 4-8-членный насыщенный циклический алкил, содержащий один или два атома азота, Y не должен быть замещен группой (C=O)N(R,R') в α-положении к атому азота сульфонамида.

2. Производные сульфонамида формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, арилом, карбоксилем, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилом, сульфоксидом, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу, либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид,

предназначенные для использования в качестве лекарственного средства;

при условии, что, если Y означает пиперидино- или пирролидиногруппу, замещенную в β-положении по отношению к атому азота пиперидино- или пирролидиногруппы бензо[5,6]циклогепта [1,2-b]пиридином или бензо[5,6]циклогепт(3,4)ен[1,2-b]пиридином, когда Ag² означает тиенил, X означает кислород, R¹ означает водород и n равно 1, Ag¹ не должен означать фенильную группу;

далее при условии, что, если X означает кислород, R¹ означает водород и n равно 1, когда Y означает пиперазин, указанный пиперазин в пара-положении к атому азота не должен быть замещен группой, включающей бензамидин или его защищенную форму;

далее при условии, что соединения 2-{{2-(бензоиламинометил)тиофен}-5-сульфонил}-1,2,3,5,6,7-гексагидро-N,N-дипропилциклопент[f]изоиндол-6-амин и N-[[5-[[7-циано-1,2,3,5-тетрагидро-1-(1H-имидазол-4-илметил)-3-(фенилметил)-4H-1,4-бензодиазепин-4-ил]сульфонил]-2-тиенил]метил]бензамид и его гидрохлорид исключаются;

и, наконец, при условии, что, если X означает кислород и Y означает 4-8-членный насыщенный циклический алкил, содержащий один или два атома азота, Y не должен быть замещен группой (C=O)N(R,R') в α-положении к атому азота сульфонамида.

3. Производное сульфонамида по п.1 или 2, где n означает целое число от 1 до 3.

4. Производное сульфонамида по п.3, где n равно 1.

5. Производное сульфонамида по любому из пп.1-4, где X означает O.

6. Производное сульфонамида по любому из предшествующих пунктов, в котором Y означает пиперазино- или пиперидиногруппу общей формулы



где L¹ и L², каждый независимо, выбран из группы, включающей H, C₁-C₆-алифатический алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, циклический C₄-C₈-алкил, необязательно содержащий 1-3 гетероатома и необязательно конденсированный с арилом или гетероарилом; либо L¹ и L² независимо выбраны из группы, включающей арил, гетероарил, арил-C₁-C₆-алкил, гетероарил-C₁-C₆-алкил, -C(O)-OR³, -C(O)-R³, -C(O)-NR³R³, -NR³R³, -NR³C(O)R³, -NR³C(O)NR³R³, -(SO)R³, -(SO₂)R³, -NSO₂R³, -SO₂NR³R³, где R³ и R^{3'} являются заместителями, которые независимо выбраны из группы, включающей H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₆-алкил, гетероарил-C₁-C₆-алкил;

причем указанные арильные или гетероарильные группы могут быть необязательно замещены C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, амино, ациламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, арилом, карбоксилем, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилем, сульфоксидом, C₁-C₆-тиоалкоксидом; или

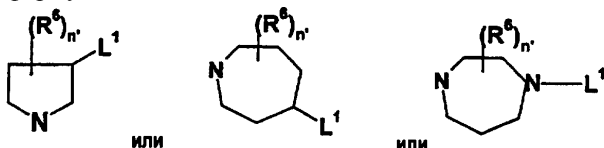
L¹ и L², взятые вместе, образуют 4-8-членную замещенную или незамещенную насыщенную циклическую алкильную или гетероалкильную группу; и

R⁶ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, OH, галоген, нитро, циано, сульфонил, оксо(=O); и

n' означает целое число от 0 до 4.

7. Производное сульфонамида по п.6, где n' означает 1 или 2.

8. Производное сульфонамида по п.1 или 2, в котором Y означает пирролидин, азепан или 1,4-дiazепан следующей формулы



где L¹ выбран из группы, включающей H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, циклический C₄-C₈-алкил, необязательно содержащий 1-3 гетероатома и необязательно конденсированный с арилом или гетероарилом; либо L¹ и L² независимо выбраны из группы, включающей арил, гетероарил, арил-C₁-C₆-алкил, гетероарил-C₁-C₆-алкил, -C(O)-OR³, -C(O)-R³, -C(O)-NR³R³, -NR³R³, -NR³C(O)R³, -NR³C(O)NR³R³, -(SO)R³, -(SO₂)R³, -NSO₂R³, -SO₂NR³R³;

R³ и R^{3'} являются заместителями, которые независимо выбраны из группы, включающей H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкил;

R⁶ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, OH, галоген, нитро, циано, сульфонил, оксо(=O), сульфоксид, ацилоксид, тиоалкоксид, и n' означает целое число от 0 до 4.

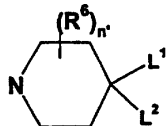
9. Производное сульфонамида по п.8, где n' равно 0.

10. Производное сульфонамида по любому из предшествующих пунктов, где Ag¹ означает фенил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, амино,

ациламино, аминокарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, арилом, карбоксил, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонил, C₁-C₆-тиоалкокси.

11. Производное сульфонида по любому из предшествующих пунктов, в котором Ar¹ выбран из группы, включающей 4-хлорфенил, нитрофенил, гидроксифенил, алкоксифенил, пиридил, 3,4-дигидроксифенил, тиоксодигидропиридин или его таутомер, пирозол, и X означает O, R¹ означает водород, n равно 1.

12. Производное сульфонида по п. 11, в котором Y означает



где (R⁶)_n, L¹ и L² имеют указанные выше значения.

13. Производное сульфонида по п. 12, в котором R⁶ означает H, L² означает H, L¹ означает 5-членную циклическую группу, содержащую 3 гетероатома, либо L¹ означает -C(O)-R³ или -NHR³, где R³ является заместителем, выбираемым из группы, включающей C₁-C₁₂-алкил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₆-алкил, гетероарил-C₁-C₆-алкил, причем указанные арильные или гетероарильные группы могут быть необязательно замещены галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилом.

14. Производное сульфонида по п. 13, где L¹ означает триазол.

15. Производное сульфонида по п. 14, где триазол конденсирован с арилом или гетероарилом.

16. Производное сульфонида по любому из предшествующих пунктов, выбираемое из нижеследующей группы

- 4-хлор-N-[5-(пиперазин-1-сульфонил)тиофен-2-илметил]бензамид,
 4-хлор-N-{5-[4-(3-трифторметансульфонилфениламино)пиперидин-1-сульфонил]тиофен-2-илметил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-фторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{{2-нитрофенил} пиперазин-1-ил}сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-{{5-[(4-{{4-нитрофенил} пиперазин-1-ил}сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-фурил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(пиридин-4-илметил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-тиен-2-илэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-({5-[(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-цианофенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[(4-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-пиперидин-1-илпропил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[(4-хлор-2-нитрофенил)пиперазин-1-ил}сульфонил]тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-({5-[(4-бензоилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-({5-[(4-бензилпиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[(4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4.5]дец-8-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[(2-(метиланилино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-[(гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{{4-(3-цианопиразин-2-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-{{5-{{4-{{5-нитропиридин-2-ил} пиперазин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил}метил}бензамид,

4-хлор-N-{{5-({4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 метил 5-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат,
 этил 2-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-5-циано-6-метилникотинат,
 4-хлор-N-{{5-({4-[5-циано-4,6-бис(диметиламино)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[6-метил-2-(трифторметил)хинолин-4-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 трет-бутил 4-{{5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-карбоксилат,
 2-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-8-этил-5-оксо-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота,
 7-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновая кислота,
 7-{{4-[(5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперазин-1-ил}-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-3-карбоновая кислота,
 4-хлор-N-{{5-({4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[(2E)-3-фенилпроп-2-енил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(3,4,5-триметоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(4-трет-бутилбензил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(2-гидроксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 трет-бутил 1-{{5-{{4-(4-хлорбензоил)амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-илкарбамат,
 4-хлор-N-{{5-({4-фенилпиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(пиперидин-1-илсульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({1R,4R)-5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил]-4-хлорбензамид,
 N-{{5-({4-(бензилокси)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(2-хлордibenzo[b,f][1,4]оксазепин-1-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-(4-хлорфенил)-2-(5-{{4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)ацетамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил]-4-хлорбензамид,
 N-{{5-({4-(2-трет-бутил-1H-индол-5-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-[(фенилацетил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-{{5-({4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,

N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-бензотриазол-2-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(4-хлорбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-феноксипиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-({5-({4-[бензил(метил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-(2,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-5-ил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(5-тиен-2-ил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-пентаметилбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(фенилацетил)-1,4-дiazепан-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-({5-[(4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-гептилпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-октилпиперазин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 2-(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид,
 2-{1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-2H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоновая кислота,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(5-хлор-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 метил 1-{1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоксилат,
 метил 1-{1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1H-1,2,3-бензотриазол-6-карбоксилат,
 метил 2-{1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-2H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоксилат,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(6-хлор-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[5-(трифторметил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-[(5-{[4-(7-аза-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 1-{1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбоновая кислота,
 1-{1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-1H-1,2,3-бензотриазол-6-карбоновая кислота,
 N-[(5-{[4-(2-амино-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[5-нитро-1H-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-пропиланилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 метил 3-({1-[(5-{[(4-хлорбензоил)амино]метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-2-ил}амино)бензоат,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,

4-хлор-N-({5-[(4-{3-нитроанилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 3-({1-[(5-[(4-хлорбензоил)амино]метил]тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил} амино)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил) бенза-
 мид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{2-нитро-4-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-
 2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил) бенза-
 мид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-[(трифторметил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}
 метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{2-нитроанилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 N-({5-({4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил)-4-хлор-
 бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[4-(1,3-дителиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил) бен-
 замид,
 N-({5-[[4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)-3-нитробензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил] сульфони́л)тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил) бен-
 замид,
 N-({5-[(4-{3-[амино(имино)метил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)-4-
 хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-
 ил} метил)бензамид,
 N-({5-[[4-(2-аминоанилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(2-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфани́л]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}
 метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(3-толуидино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-
 2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил) бен-
 замид,
 N-({5-[[4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[(2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил)амино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)
 тиен-2-ил} метил) бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)
 бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-({3-нитропиридин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} ме-
 тил)бензамид,
 N-({5-({4-[(3-аминопиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} метил)-4-
 хлорбензамид,
 N-({5-[[4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)-4-хлорбензамид,
 N-({5-[[4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(пиримидин-2-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[4-(морфолин-4-илсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил} сульфони́л)тиен-2-ил} ме-
 тил) бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил}
 метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]-сульфонил]тиен-2-ил} метил)
 бензамид,
 N-({5-[(4-{3-[(бутиламино)сульфонил]анилино} пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил} метил)-4-
 хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил} метил)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[[4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил]тиен-2-ил}
 метил)бензамид,

N-[(5-{[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бенза-
 мид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(4-(трифторметил)сульфонил]анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-
 ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-3-нитро-
 бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бенза-
 мид,
 N-[(5-{[4-(3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробен-
 замид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бен-
 замид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бен-
 замид,
 N-[(5-{[4-(3-(аминосульфанил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитробе-
 нзамид,
 метил 3-{[1-((5-((4-нитробензоил)амино)метил)тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино}
 бензоат,
 3-{[1-((5-((4-нитробензоил)амино)метил)тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино}бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-нитроанилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бенза-
 мид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(2-нитроанилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]бенза-
 мид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(4-(трифторметил)сульфонил]анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-
 ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитро-
 бензамид,
 N-[(5-{[4-(4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил)метил]-4-нитро-
 бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-(амино(имино)метил)анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-3-нитро-
 бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-3-
 нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(3-(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-
 нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(3-(амино(имино)метил)анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил]-4-
 нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(3-(трифторметил)сульфанил]анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-
 ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-(трифторметил)сульфанил]анилино)}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-
 ил)метил]бензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(3-нитропиперидин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]
 бензамид,
 N-[(5-{[4-(2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-
 ил]метил]-3-нитробензамид,
 N-[(5-{[4-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-
 нитробензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-нитро-N-[(5-{[4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-нитробензамид,

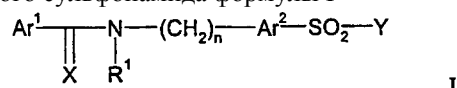
3-нитро-N-{{5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 N-{{5-({4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 N-{{5-({4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-[3-(морфолин-4-илсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-(пиримидин-2-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-аминопиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-({3-нитропиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-нитробензамид,
 N-{{5-({4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-нитробензамид,
 N-{{5-({4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-4-нитробензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-[3-(морфолин-4-илсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(2-аминоанилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-(пиримидин-2-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-аминопиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 N-{{5-({4-({2-нитро-4-(трифторметил)сульфонил}анилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 N-{{5-({4-({3-(бутиламино)сульфонил}анилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 N-{{5-({4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 3-нитро-N-{{5-({4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-нитро-N-{{5-({4-(3-пропилфеноксипиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 N-{{5-({4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 2-гидрокси-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)сульфонил]анилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 N-{{5-({4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-2-гидроксибензамид,
 N-{{5-({4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-нитробензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-[3-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,
 N-{{5-({4-[3-(диметиламино)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}бензамид,

3-метокси-N-{{5-({4-[3-(метилсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил} бензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-[3-(метилсульфанил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил} бензамид,
 N-{{5-({4-[3-(аминосulьфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксисбензамид,
 метил 3-({1-[(5-{{3-метоксибензоил}амино}метил}тиен-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино) бензоат,
 N-{{5-({4-[3-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксисбензамид,
 3-метокси-N-[(5-{{4-(2-метоксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-{{5-({4-[3-нитроанилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-[2-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил} бензамид,
 N-{{5-({4-[2-нитроанилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 N-{{5-({4-[4-(аминокарбонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксисбензамид,
 N-{{5-({4-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксисбензамид,
 N-[(5-{{4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{{4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-({5-{{4-[4-(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-{{5-({4-[3-[амино(имино)метил]анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 N-{{5-({4-[3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-({5-{{4-[3-[(трифторметил)сульфонил]анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-{{5-({4-[4-анилинопиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-({5-{{4-[3-[(трифторметил)сульфанил]анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-[(5-{{4-(4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-нитро-N-{{5-{{4-[3-[(трифторметил)сульфанил]анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-нитро-N-{{5-{{4-[3-[(трифторметил)сульфанил]анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-[(5-{{4-(2-гидроксианилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{{4-(пиримидин-2-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-{{5-({4-[3-(аминопиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксисбензамид,
 N-[(5-{{4-({3-нитропиридин-2-ил}амино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксисбензамид,
 N-{{5-({4-[(2,2-диоксидо-1,3-дигидро-2-бензотиен-5-ил)амино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил}-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{{4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{{4-(2-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-метокси-N-[(5-{{4-(4-пропиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{{4-(3-трет-бутиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-{{5-({4-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-[3-(1,3-оксазол-5-ил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил} бензамид,
 N-[(5-{{4-([1,1'-бифенил]-3-иламино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксисбензамид,
 3-метокси-N-[(5-{{4-(3-пропилфенокси)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-метокси-N-{{5-({4-[3-(морфолин-4-илсульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил} бензамид,
 3-метокси-N-[(5-{{4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{{4-(3-бензиланилино)пиперидин-1-ил}сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,

3-метокси-N-[(5-{[4-(3-фенилпропил)пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 3-метокси-N-({5-[(4-{[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил)метил}бензамид,
 N-[(5-{[4-(3-циклогексил-4-гидроксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-({5-[(4-{3-[(бутиламино)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-3-метоксибензамид,
 N-[(5-{[4-(3-этиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 3-метокси-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-5-нитро-1Н-пирозол-3-карбоксамид,
 N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид,
 N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид,
 N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3,4-дигидроксибензамид,
 N-[(5-{[4-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид,
 N-[(5-{[4-(гексилокси)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-3-метоксибензамид,
 N-({5-[(4-гептаноил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил}метил)-3-метоксибензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(3-пропиланилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(3-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-(трифторметил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-(диметиламино)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-(метилсульфонил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-(метилсульфанил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 N-({5-[(4-{3-(аминосульфонил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}-4-хлорбензамид,
 метил 3-({1-[(5-{[4-(4-хлорбензоил)амино]метил}-2-фурил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)бензоат,
 3-({1-[(5-{[4-(4-хлорбензоил)амино]метил}-2-фурил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-нитроанилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{2-метоксианилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{2-(трифторметил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{2-нитроанилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}-2-фурил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-(трифторметил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 N-({5-[(4-{4-(аминокарбонил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{4-(1,3-дителилан-2-ил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 N-({5-[(4-{3-(амино(имино)метил)анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 N-({5-[(4-анилино)пиперидин-1-ил]сульфонил]-2-фурил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-нитро-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфанил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]-2-фурил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({3-[(3-[(трифторметил)сульфонил]анилино}пирролидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил}бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-[(трифторметил)сульфонил]анилино}азепан-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил}бензамид.

17. Производное сульфонамида по п.16, которое выбрано из группы, включающей
 4-хлор-N-[(5-{[4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(фенилацетил)-1,4-дiazепан-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 N-({5-[(4-анилинопиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 N-[(5-{[4-(1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-({5-({4-[3-пропиланилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)бензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(4-хлоранилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-хлор-N-({5-[(4-{3-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]анилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)бензамид,
 N-({5-({4-[3-(аминосульфонил)анилино]пиперидин-1-ил}сульфонил)тиен-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,
 4-хлор-N-[(5-{[4-(1-нафтоил)пиперазин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 4-нитро-N-[(5-{[4-(3-метоксианилино)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]бензамид,
 метил3-{{1-({5-[(4-нитробензоил)амино]метил}тиен-2-ил}сульфонил)пиперидин-4-ил}амино} бензоат,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}тиен-2-ил)метил]-2-гидроксибензамид,
 N-({5-[(4-{2-нитроанилино}пиперидин-1-ил)сульфонил]тиен-2-ил}метил)-3-метоксибензамид.

18. Применение производного сульфонамида формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбониллом, C₁-C₆-алкоксикарбониллом, арилом, карбоксиллом, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонил, сульфокси, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

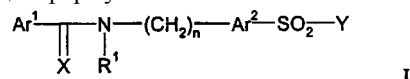
R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу, либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид;

для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения нейрогенных расстройств, включая эпилепсию, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, заболеваний сетчатки, повреждения спинного мозга, травмы головы.

19. Применение сульфонамидов формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбониллом, C₁-C₆-алкоксикарбониллом, арилом, карбоксиллом, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонил, сульфокси, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

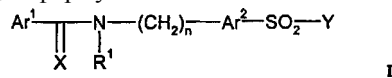
R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу, либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид;

для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, слизистый колит (IBD), ревматоидный артрит, астму, септический шок, отторжение трансплантата.

20. Применение сульфонамидов формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, арилом, карбоксилем, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилом, сульфоксидом, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

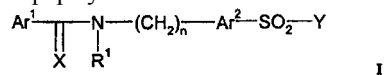
R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид;

для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения рака, включая рак молочной железы, ободочной и прямой кишки и поджелудочной железы.

21. Применение сульфонамидов формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, арилом, карбоксилем, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилом, сульфоксидом, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

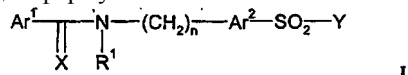
R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в указанном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфонамид;

для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая удар, артериосклероз, инфаркт миокарда, нарушение кровоснабжения миокарда.

22. Применение сульфонамидов формулы I



включая их геометрические изомеры, в оптически активной форме, такой как энантиомеры и диастереомеры, а также в форме рацематов, и их фармацевтически приемлемые соли,

где Ar¹ означает фенил, пиридил, пиразол, тиенил, фурил, необязательно замещенные C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, amino, ациламино, аминокарбонилем, C₁-C₆-алкоксикарбонилем, арилом, карбоксилем, циано, галогеном, гидроксидом, нитро, сульфонилом, сульфоксидом, ацилокси, C₁-C₆-тиоалкокси;

Ar² означает тиенил или фурил;

X означает O или S;

R¹ означает водород или C₁-C₆-алкильную группу либо R¹ образует с Ar¹ 5-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо;

n означает целое число от 0 до 5;

Y в формуле I означает незамещенный или замещенный 4-12-членный насыщенный циклический или бициклический алкил, содержащий по крайней мере один атом азота, причем один атом азота в ука-

занном кольце образует связь с сульфонильной группой формулы I, создающую таким образом сульфо-наmid;

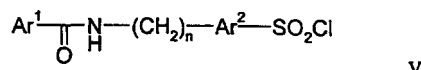
для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для модуляции пути передачи сигналов JNK.

23. Применение по п.22 для лечения или профилактики заболеваний, обусловленных аномальной экспрессией или активностью JNK.

24. Применение по п.23 для лечения или профилактики заболеваний, обусловленных аномальной экспрессией или активностью JNK2 и/или 3.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая по крайней мере одно производное сульфонамида по любому из пп.2-17 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

26. Способ получения производного сульфонамида по любому из пп.1-17, в котором сульфони-лхлорид формулы V



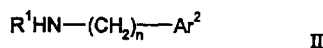
подвергают взаимодействию с амином формулы VII или VIII



где $(\text{R}^6)_n$, L^1 и L^2 имеют указанные выше значения.

27. Способ по п.26, в котором сульфонилахлорид формулы V получают, осуществляя

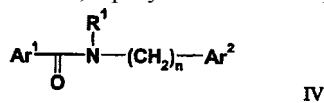
а) сочетание амина формулы II



где Ar^2 и R^1 имеют указанные выше значения, с ацилахлоридом формулы III



где Ar^1 имеет указанные выше значения, в результате чего образуется амид формулы IV



б) сульфирование амида формулы IV с образованием сульфонилахлорида формулы V

