

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043772

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.06.22

(21) Номер заявки

202092326

(22) Дата подачи заявки

2019.04.05

(51) Int. Cl. C07D 333/18 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 333/40 (2006.01)

C07D 233/84 (2006.01)

C07C 311/18 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 239/38 (2006.01)

C07D 239/80 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 207/09 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

C07D 213/34 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БУМЕТАНИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРГИДРОЗА

(31) 18166173.7

(32) 2018.04.06

(33) EP

(43) 2021.03.19

(86) PCT/EP2019/058653

(87) WO 2019/193159 2019.10.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЦИЛЕНТИН АГ (СН)

(72) Изобретатель:

Эркер Томас, Шреппель Филипп (АТ)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) Validus Pharmaceuticals Llc: "NDA 18225/S-024 Page 3", 1 September 2009 (2009-09-01), XP055588789, Retrieved from the Internet: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018225s0241bl.pdf [retrieved on 2019-05-15], the whole document

WO-A2-2010085352

WO-A2-2008052190

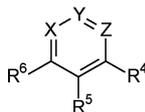
WO-A1-2014157635

US-A1-2006089350

US-A1-2014066504

GB-A-1523632

(57) Изобретение относится к производным буметанида формулы (I), а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, для применения для лечения или предупреждения заболеваний/нарушений, в которых участвуют сопереносчики Na^+ - K^+ - 2Cl^- (NKCC), и особенно для применения для лечения или предупреждения гипергидроза.



(I)

B1

043772

043772

B1

Настоящее изобретение относится к производным буметанида формулы (I), а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, предназначенным для применения для лечения или предупреждения заболеваний/нарушений, в которых участвуют сопереносчики $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC), и предпочтительно для применения для лечения или предупреждения гипергидроза.

Сопереносчики $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$.

Концентрация внутриклеточных хлорид-ионов ($[\text{Cl}^-]_i$) главным образом регулируется сопереносчиками хлорид-ионов совместно с катионами (ССС) генов семейства SLC12 (Maa et al., 2011). Эти переносчики входят в число наиболее важных переносчиков ионов в многоклеточных организмах и являются критически важными для выживания (Alessi et al., 2014). Сопереносчики $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC) переносят Cl^- в клетку и сопереносчики $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ (KCC) обеспечивают перенос из клетки (Munoz, DeFelipe, & Alvarez-Leefmans, 2007). Эти ССС являются внутренними мембранными белками, которые используют энергетически благоприятные трансмембранные градиенты ионов калия и натрия для переноса ионов Cl^- через мембраны. Эти градиенты возникают вследствие активного переноса убаин-чувствительной $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ (аденозинтрифосфатаза) (Alessi et al., 2014). Перенос Cl^- через мембрану происходит электронейтральным образом и поэтому без какого-либо изменения суммарного заряда (Payne et al., 2003). NKCC1 и NKCC2 используют входящий натриевый ток для переноса Cl^- в клетку до обеспечения концентрации, превышающей равновесную. KCC1, KCC2, KCC3 и KCC4 используют градиент калия для переноса Cl^- из клетки и уменьшают концентрацию Cl^- до равной ниже равновесной (Maa et al., 2011). NKCC1 широко распространен в организме и экспрессируется в нейронах, глиальных клетках, хориоидном сплетении и эндотелии сосудов, тогда как NKCC2 экспрессируется главным образом в почках (Maa et al., 2011). На уровне белка NKCC1 и NKCC2 обладают 60% гомологией (Markadieu, N., Delpire, E., 2014). Отток Cl^- из клетки и его приток в клетку также регулируется двумя серинтреонинкиназами SPAK и с помощью OSR1, который фосфорилирует критически важные N- и C-остатки, содержащиеся в NKCC и KCC. Таким образом, они активируют NKCC и вызывают приток Cl^- , однако одновременно они ингибируют KCC и отток Cl^- (Alessi et al., 2014). В центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающего концентрация внутриклеточного Cl^- ($[\text{Cl}^-]_i$) определяется силой и направлением переноса GABA-эргических нейронов (GABA - гамма-аминомасляная кислота) (Kahle & Staley, 2008). В центральной нервной системе взрослых концентрации $[\text{Cl}^-]_i$ чрезвычайно низкие и активация рецептора GABA_A приводит к притоку Cl^- в клетку, это приводит к гиперполяризации и ингибированию (Khanna, Walcott, & Kahle, 2013). С другой стороны, в незрелом головном мозге новорожденных концентрация $[\text{Cl}^-]_i$ является намного более высокой, таким образом, активация рецептора GABA_A вызывает отток Cl^- , это приводит к деполаризации нейрона и возбуждению в синапсе (Kahle & Staley, 2008).

NKCC2.

NKCC2 экспрессируется на апикальной стороне мембраны эпителиальных клеток в восходящей части петли Генле, в которой реабсорбируется примерно 20-30% фильтрованного клубочками NaCl (Ares G., Caseres P., Ortiz P., 2011). Основной функцией восходящей части петли Генле является реабсорбция NaCl , а не воды. Это приводит к дополнительному разбавлению образующейся мочи в просветах канальцев. NKCC2 также экспрессируется в плотном пятне. Клетки плотного пятна действуют, как датчики NaCl и могут регулировать клубочковую фильтрацию путем сужения кровеносных сосудов или расширения кровеносных сосудов афферентной артериолы. Уменьшение концентрации NaCl в трубчатках приводит к расширению кровеносных сосудов афферентной артериолы и выделению ренина гранулярными клетками. В отличие от этого, увеличение концентрации NaCl в трубчатках приводит к сужению кровеносных сосудов афферентной артериолы и, таким образом, к уменьшению клубочковой фильтрации. Это механизм известен, как тубулогломерулярная обратная связь, и показано, что NKCC2 играет чрезвычайно важную роль в детектировании высокой концентрации NaCl (Peti-Peterdi, J., Harris, R., 2010).

NKCC1.

В отличие от NKCC2, NKCC1 широко распространен в организме и обладает множеством разных функций. Он сильно экспрессируется в спирали внутреннего уха и височном ганглии. Полагают, что регулирование концентрации $[\text{Cl}^-]_i$ является важной функцией NKCC1 в зрелых нейронах, которые не расположены в ЦНС. Однако в головном мозге млекопитающего наблюдается увеличенное экспрессирование NKCC1 и полагают, что эти увеличенные концентрации $[\text{Cl}^-]_i$ оказывают влияние на развитие (Dzhala et al., 2005). NKCC1 также сильно экспрессируется в слюнной железе, где он участвует в выделении жидкости и муцина. Он также экспрессируется в кишечнике, где он также участвует в выделении жидкости. Наиболее выразительными поражениями у мышей, лишенных NKCC1, является глухота и нарушение равновесия, возникающие вследствие того, что NKCC1 сильно экспрессируется во внутреннем ухе. Он играет основную роль в афферентных нейронах. В ЦНС его количество увеличено только в незрелых нейронах и он играет важную роль в созревании нейронов. Мыши, лишенные NKCC1, также страдают гипотонией и мужским бесплодием. Гипотония возникает вследствие пониженного тонуса сосудов (Markadieu, N., Delpire, E., 2014).

GABA.

Гамма-аминомасляная кислота (GABA) является основным ингибиторным нейромедиатором в головном мозге взрослого млекопитающего (Dzhala et al., 2005). Однако опосредуемая GABA передача

сигнала также играет ключевую роль во всех важных стадиях развития, таких как пролиферация клеток (Owens & Kriegstein, 2002). Рецептор GABA_A представляет собой управляемый лигандами хлоридный канал, который открывается с помощью GABA, прикрепляющейся к его сайту связывания. Этот рецептор обеспечивает конформационное изменение, которое позволяет Cl⁻ пассивно течь или в клетку, или из клетки, в зависимости от равновесной концентрации хлорида (Maa et al., 2011). Канал также позволяет бикарбонату проникать через поры канала, однако с меньшей эффективностью, чем в случае хлорида (Owens & Kriegstein, 2002). Приток Cl⁻ вызывает гиперполяризацию, с другой стороны, отток Cl⁻ приводит к деполяризации. В головном мозге млекопитающего GABA оказывает деполяризующее воздействие, это приводит к возбуждению нейронов и поэтому может вызвать припадки (Dzhala et al., 2005). Деполяризующее воздействие GABA является критически важным для развития головного мозга. Показано, что рецептор GABA_A оказывает влияние на синтез ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), пролиферацию и миграцию нейронов (Owens & Kriegstein, 2002). В незрелом нейроне существует тонкое равновесие между подавлением и возбуждением. Это равновесие играет важную роль на ранних стадиях развития головного мозга. Чрезмерное подавление приводит к нарушению роста нейронов и созреванию синапсов, тогда как чрезмерное возбуждение может вызвать припадки и даже эксайтотоксичную гибель (Maa et al., 2011).

Тревожные нарушения.

Тревожными нарушениями страдают примерно 18% взрослых и они являются наиболее распространенным классом психических нарушений (Le'pine, J., 2002). В настоящее время тревожные нарушения лечат с помощью психотерапии и лекарственных средств, таких как ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, бензодиазепины и противосудорожные средства. Однако 20-40% пациентов не реагируют ни на одно из этих лекарственных средств, указанных выше (Denys D., de Geus F. 2005). Другим недостатком этих лекарственных средств являются тяжелые побочные эффекты, которые эти лекарственные средства могут вызвать в ЦНС. Длительное использование SSRI может вызвать сексуальную дисфункцию и увеличение массы тела (Hirschfeld, R., 2003). Поскольку у значительной части пациентов, страдающих тревожными нарушениями, не наблюдается реакция на лечение, и вследствие тяжелых побочных эффектов, которые могут вызвать используемые в настоящее время лекарственные средства, крайне необходимы новые лекарственные средства. В моделях условного рефлекса тревоги на крысах показано, что буметанид обладает успокаивающим воздействием. В модели содержания в условиях контекстуального страха крысы, которых лечили буметанидом, обладали существенно меньшим выраженным в процентах периодом оцепенения, чем крысы, которых лечили только разбавителем. Буметанид также обладал существенным воздействием в модели усиленного страхом испуга (Krystal AD, Sutherl and J, Hochman DW 2012).

Нарушение аутистического спектра.

Нарушение аутистического спектра (ASD) представляет собой ряд сложных нарушений развития нервной системы, которые отличаются повторяющимися и характерными моделями поведения и затруднениями при социальном взаимодействии и общении. ASD состоит из ряда различных нарушений, самой тяжелой формой которых является аутизм. Другими формами являются синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и глубокие нарушения развития как часть ASD. Один из 68 детей страдают ASD и ASD развивается у мальчиков с большей вероятностью, чем у девочек. Нарушение возникает во всех расовых и этнических группах и на всех социально-экономических уровнях (NINDS Autism Spectrum Disorder Fact Sheet 2016). Роды у грызунов играют чрезвычайно важную роль, они обеспечивают нейропротективное и обезболивающее воздействие на новорожденных. Эти эффекты вызваны опосредованным окситоцином уменьшение концентрации [Cl⁻]. В двух моделях аутизма на грызунах (крысы, которым вводили VPA (вальпроевая кислота), и мыши с ломкой X-хромосомой (FRX)) эта последовательность разрушена в пирамидальных нейронах CA3. Ее можно восстановить путем введения буметанида, которое приводит к восстановлению последовательности воздействия GABA и у потомства этих крыс не наблюдается фенотипа аутизма (Tuzio R. et al. 2014). Буметанид также использовали в открытом исследовании с участием 7 пациентов, у которых диагностировали аутизм. Пациентов лечили буметанидом в течение 10 месяцев, и буметанид вызывал улучшение в распознавании эмоций и улучшал активацию областей головного мозга, вовлеченных в социальное и эмоциональное восприятие (Hadjikhani N., et al. 2015). Поскольку не существует средства для излечения ASD и только очень ограниченные доступные варианты лечения, то крайне необходимы улучшенные средства лечения.

Гипергидроз.

Гипергидроз представляет собой патологическое состояние, которое вызывает чрезмерное потоотделение. Его классифицируют как первичный или вторичный гипергидроз. Первичный гипергидроз является идиопатическим и вызван чрезмерной активностью симпатических нервов. Он поражает лишь ограниченные участки тела, главным образом подмышечные области, ладони, подошвы или голову. В то время как более значительная часть тела остается сухой, с одной или двух участков тела капает пот. Вторичный гипергидроз возникает вследствие побочных эффектов некоторых лекарственных средств или основного патологического состояния, такого как диабет или подагра (Website of American Academy of Dermatology (2016)). Гипергидроз может существенно влиять на повседневную жизнь, например, приво-

доть к ограничениям в трудовой деятельности, социальных взаимодействиях, физических активностях, и на душевное и эмоциональное здоровье. Имеющиеся средства лечения включают гексагидрат хлорида алюминия для местного ведения, пероральные антихолинергетики, ботулотоксин для введения путем инъекции или хирургическую операцию. Все эти средства обладают разной эффективностью, побочными эффектами, стоимостью и удобством использования. В США 15,3 миллионов человек страдают гипергидрозом, что составляет 4,8% населения. Лишь 51% страдающих людей обсуждают свое патологическое состояние с медицинскими работниками. 75% опрошенных людей сообщают, что их патологическое состояние оказывает некоторое неблагоприятное влияние на их социальную жизнь, благополучие и эмоциональное или душевное здоровье. Значительная часть людей подтверждает, что чрезмерное потоотделение их смущает и вызывает состояние тревоги (Doolittle J., et al. 2016). Принимая во внимание неблагоприятное влияние, о котором сообщают пациенты, очевидно, что необходимо лучшее понимание и лечение гипергидроза. Путем блокирования НКСС в потовых железах можно лечить чрезмерное потоотделение. Показано, что буметанид является отчасти эффективным для лечения гипергидроза (Louie, et al., 2016).

Повреждение спинного мозга.

Ежегодно от 250000 до 500000 человек во всем мире страдают повреждением спинного мозга (SCI). В 90% случаев SCI возникает вследствие травмы, например при дорожных происшествиях, падениях или избиениях. Люди, страдающие SCI, обладают в 2-5 раз повышенным риском преждевременной смерти, худшими шансами зачисления в школу и участия в экономике. Симптомы SCI зависят от тяжести повреждения и его расположения, однако большинство пациентов ощущают хроническую боль (WHO (2013) Spinal Cord Injury Fact Sheet № 384). Повреждение и причинение вреда могут привести к продолжительному повышению возбудимости нейронов спинного мозга, которая может вызвать хроническую боль. Повреждение спинного мозга (SCI) может привести к изменению механизма активации каналов GABA от гиперполяризации к деполяризации. Действие SCI связывали с пониженной регуляцией КСС2, приводящей к высокой концентрации $[Ca^{2+}]_i$, которая приводит к отклонениям в активации GABA-эргической системы. Представляется, что повреждение нейронов вызывает переход системы позвоночника в состояние раннего развития, где GABA обладает деполяризующим действием. Это деполяризующее действие может стать причиной развития хронической боли и спастичности. Буметанид может восстановить нормальную функцию GABA-эргической системы путем блокирования НКСС и восстановления нормальной концентрации $[Ca^{2+}]_i$ (Huang Y., et al. 2016). Настоятельно необходимы улучшенные средства лечения пациентов, страдающих хронической болью, вызванной SCI.

Восстановление после удара.

Удар является пятой главной причиной смерти в США и ежегодно в США удар поражает 795000 человек. Причиной удара являются блокировка или повреждение кровеносного сосуда, снабжающего кровью головной мозг. Удар также является основной причиной недееспособности, он уменьшает подвижность у более чем половины переживших удар пациентов в возрасте старше 65 лет (Centers for Disease Control and Prevention, (2016) Stroke Fact Sheet). Ишемический удар способствует нейрогенезу у взрослых, однако представляется, что эти новые нейроны обладают довольно ограниченной способностью к выживанию в течение длительного времени. Ишемический удар может вызвать нарушение баланса экспрессирования НКСС и КСС, что приводит к увеличению концентрации $[Ca^{2+}]_i$ и, в конечном счете, к изменению механизма активации GABA-эргической системы от гиперполяризации к деполяризации. Постоянное последующее лечение буметанидом может улучшить перемещение нейробластов к поврежденному полосатому телу и также может улучшить выживаемость этих новых образовавшихся нейронов. Кроме того, исследование поведения показало улучшение результата теста ходьбы по "сужающейся дорожке". Поэтому буметанид и его производные могут создать благоприятную микросреду для новых образовавшихся нейронов, которая способствует их образованию и выживаемости (Xu W., et al. 2016). Таким образом, производные можно использовать для улучшения восстановления и уменьшения повреждения после ишемического удара, а также при других заболеваниях (например, болезнь Альцгеймера) для улучшения памяти.

Шизофрения.

Шизофрения характеризуется искажением эмоций, ощущений, мышления, поведения, самовосприятия и речи. Многие пациенты слышат голоса или страдают галлюцинациями. Во всем мире заболеванием страдают более 21 миллиона человек и оно связано со значительной недееспособностью. Пациенты обладают в 2-2,5 раз повышенным риском преждевременной смерти и очень частыми являются дискриминация и стигматизация (WHO (2016) Schizophrenia Fact Sheet). Нейрофизиологические основы шизофрении остаются недостаточно понятными, однако во многих исследованиях показано, что причиной шизофрении может являться нарушение регулирования трансмиссии кортикальной GABA. В недавнем исследовании в случае шизофрении человека в SLC12A2 идентифицирован обладающий приобретенной функцией миссенный вариант, кодирующий чувствительный к буметаниду переносчик НКСС1. Результаты функциональных исследований показали, что этот вариант НКСС1 является обладающим приобретенной функцией вариантом, который увеличивает зависящую от Ca^{2+} активность даже при условиях, когда переносчик обычно обладает молчащей функцией (гипотоничность) (Merner, N.D., et al.

2016). В другом исследовании в случае шизофрении человека обнаружен обладающий утраченной функцией КСС (Merner, N.D., et al. 2015). В обоих случаях (приобретенная функция НКСС, утраченная функция КСС) увеличивается концентрация $[Ca^{2+}]_i$, что может привести к нарушению нейротрансмиссии GABA. Блокирование НКСС может привести к нормализации концентрации $[Ca^{2+}]_i$ и к изменению механизма передачи сигнала GABA обратно на гиперполяризацию.

Паразиты.

В недавнем исследовании было показано, что фуросемид (другой петлевой диуретик, блокирующий НКСС), ингибирует активность α AcetylMIF-таутомеразы при концентрациях, находящихся в субмикромольном диапазоне, и по данным разных исследований может оказывать благоприятное воздействие (Cho Y., et al. 2011). Поскольку буметанид и его производные также являются ингибиторами НКСС, полагают что эти соединения будут обладать таким же воздействием как фуросемид, или даже более сильным воздействием.

Передающиеся через почву гельминтозы.

Более 1,5 миллиарда людей заражаются передающимися через почву гельминтозами. Это составляет 24% населения мира. Эти гельминтозы вызваны тремя видами паразитических червей: анкилостомы, нематоды и трихоцефалы. Взрослые черви живут в кишечнике зараженных людей, где они производят тысячи яиц в сутки. Эти яйца, которые попадают в фекалии зараженных людей, вызывают заражение, например, вследствие прикрепления к овощам, которые не варят и не очищают. Другим путем заражения является питье из источника зараженной воды или могут заразиться дети, которые играют в зараженной почве. Кроме того, анкилостомы откладывают в земле яйца, из которых выводятся личинки, которые могут проникать через кожу, и люди могут заразиться при хождении по зараженной земле босиком. Симптомы и заболеваемость сильно зависят от количества червей, которыми заражены люди. При легком заражении обычно не возникает никаких симптомов, тогда как более тяжелое заражение может вызвать диарею, боль в животе, общую слабость, нарушение развития познавательной способности и физического развития, и потерю крови, которая может привести к анемии (WHO (2016) Soil-transmitted helminth infections Fact Sheet). В недавнем исследовании установлено, что фуросемид, другое производное арилсульфонамида, также используемый в качестве сильного петлевого диуретика, который блокирует НКСС, обладает антигельминтной активностью. MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов) человека является провоспалительным белком, обладающим различными функциями. Действие фуросемида направлено на α AcetylMIF, который является сходным с MIF человека, и полагают, что он помогает червю уклониться от иммунного ответа хозяина (Cho Y., et al. 2011). Производные буметанида могут являться эффективными ингибиторами MIF анкилостомы и могут обладать превосходной способностью уничтожать червей. Липофильные производные, обладающие улучшенными фармакокинетическими характеристиками, являются особенно перспективными производными для обеспечения лучшего лечения гельминтозов.

Другие паразиты.

Новые соединения также могут быть пригодными для лечения инфицирования другими паразитическими червями, такими как ленточные черви, трихоцефалы, ришты, острицы, токсокары, *Strongyloides stercoralis* и *Ascaris lumbricoides*. Кроме лечения инфицирования паразитическими червями их можно применять для лечения заболеваний, вызванных трематодами, таких как шистозоматоз, гнатостомоз, парагонимоз, фасциолез или синдром Свиммерса. Кроме того, соединения можно применять для лечения заболеваний, вызванных простейшими, таких как малярия, амебиаз, жиардиаз, сонная болезнь, токсоплазмоз, акантамебный кератит, лейшманиоз, бабезиоз, гранулематозный амебный энцефалит, криптоспоририоз, циклоспориоз или первичный амебный менингоэнцефалит. Соединения также можно применять для лечения инфицирования эктопаразитами, такими как *Sarcoptes scabiei*, *Pediculus humanus capitis*, *Phthirus pubis*, дерматобиаз, инфекция *Tunga penetrans*, *Ixodoidea* и другими. Соединения также можно применять для борьбы с вредителями растений, такими как нематоды, артроподы, эктопаразиты и моллюски.

Отек.

Отек является результатом нарушения баланса объемов капилляров и кишечника. Почка регулирует внеклеточный объем путем регулирования выделения натрия и воды. Отек может быть вызван венозной окклюзией, увеличенным объемом плазмы и увеличенной проницаемостью капилляров. Лечение отека включает ограничение потребления натрия, использование диуретика и лечение являющегося причиной нарушения. Отек может быть локализован только в конечности или он может являться генерализованным и массивным во всем теле. Поскольку буметанид является петлевым диуретиком и блокирует НКСС, он предупреждает повторный захват натрия в петле Генле и приводит к выделению натрия и воды. Буметанид и его производные можно использовать для лечения отека (O'Brien, O.G., et al. 2005).

Отек головного мозга.

Церебральный отек (отек головного мозга) вызывает внутричерепную гипертензию (ВЧГ), которая приводит к тяжелым последствиям при лечении пациентов в клинических условиях. Эффективное лечение отека может существенно снизить смертность при целом ряде неврологических патологических состояний. В настоящее время лечение лекарственными средствами является краеугольным камнем лече-

ния отека головного мозга. Осмотерапия являлась основой лечения лекарственными средствами. Маннит и гипертонический физиологический раствор (HS) являются чаще всего используемыми осмотическими средствами. Ингибиторы обменника Na/H, NKCC уменьшают образование отека головного мозга посредством ингибирования переноса избыточного количества иона и воды из крови в ткань головного мозга (Deng Y., et al. 2016). Таким образом, ингибиторы NKCC можно использовать для лечения отека головного мозга.

Синдром Дауна.

Синдром Дауна является наиболее частой генетической причиной умственной неполноценности. Взрослые и дети, которые страдают синдромом Дауна, отличаются показателями умственного развития более низкими, чем нормальные, нарушением способности к обучению и нарушением памяти. Это вызвано наличием дополнительного генетического материала в хромосоме 21. Это может являться следствием процесса, называющегося нерасхождением, когда не происходит разделение генетического материала, что приводит к образованию дополнительной хромосомы (трисомия по хромосоме 21). Частота во всем мире составляет примерно 1 на 1000 рождений, это означает, что каждый год рождаются примерно от 3000 до 5000 детей, страдающих этим нарушением (WHO (2017), Genes and chromosomal diseases). В моделях на мышах показано, что измененная GABA-эргическая трансмиссия вносит существенный вклад в нарушение способности к обучению и памяти. В недавней публикации было показано, что с помощью буметанида можно восстановить нормальную GABA-эргическую трансмиссию и ослабить нарушения познавательной способности (Deidda, G., et al. 2015). Результаты этого исследования предполагают, что использование буметанида и его производных является перспективным подходом для лечения слабоумия у пациентов, страдающих синдромом Дауна.

Глаукома.

Глаукома является второй главной причиной слепоты во всем мире, поскольку средний возраст населения увеличивается. Глаукома является термином, описывающим группу разных заболеваний: При первичной открытоугольной глаукоме не происходит отток внутриглазной жидкости, вследствие того, что каналы заблокированы. Это приводит к повышению давления в глазу и вызывает слепоту. Поскольку существует лишь незначительное количество симптомов, пациенты сначала не замечают медленную потерю зрения. Причина закрытоугольной глаукомы является сходной с причиной открытоугольной глаукомы, однако она проявляется гораздо быстрее и сопровождается симптомами, такими как головная боль, затуманенное зрение и боль в глазу. Вследствие старения мирового населения каждый год возрастает необходимость дополнительных средств лечения (WHO (2004) Glaucoma is the second leading cause of blindness globally).

Буметанид и его производные.

Буметанид, т.е. 3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойлбензойная кислота, представляет собой петлевой диуретик (сильный диуретик), который блокирует и NKCC1, и NKCC2, и который утвержден FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) для лечения отека, предпочтительно отека, связанного с застойной сердечной недостаточностью, заболеванием печени и заболеванием почек, включая нефротический синдром; буметанид и/или и его некоторые производные также были предложены для различных других случаев терапевтического применения (Lykke K et al., Br J Pharmacol. 2015, 172(18): 4469-80; Tollner K et al., Eur J Pharmacol. 2015, 746:78-88; Tollner K et al., Ann Neurol. 2014, 75(4):550-62; Erker T et al., Epilepsia. 2016, 57(5):698-705; Louie JC et al., Physiol Rep. 2016, 4(22). pii: e13024). Однако вследствие наличия чрезвычайно полярной карбоксигруппы буметанид с трудом может проникать через клеточную мембрану, что существенно ограничивает терапевтическую эффективность этого лекарственного средства. Таким образом, вследствие низкой терапевтической активности и нежелательно сильного диуретического действия буметанида существует настоятельная и неудовлетворенная потребность в новых и/или улучшенных терапевтических средствах, которые можно использовать для лечения нарушений, в которых участвует NKCC, и которые не обладают недостатками, характерными для буметанида.

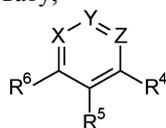
Некоторые другие (гетеро)арилсульфонамиды, бензойные кислоты, тиафены, пиразолопиримидины или другие производные описаны, например, в публикациях Feit PW et al., J Med Chem. 1976, 19(3):402-6; Feit PW et al., J Med Chem. 1977, 20(12): 1687-91; Consiglio G et al., ARKIVOC. 2002, 11:104-17; Hauck S et al., Bioorg Med Chem. 2016, 24(22):5717-29; Moni L et al., Synthesis. 2016, 48(23):4050-9; Moni L et al., Molecules. 2016, 21(9): 1153/1-1153/9; Palfrey HC et al., American Journal of Physiology. 1984, 246(3, Pt. 1):C242-C246; Englert H et al., Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany). 1983, 316(5):460-3; Nielsen OT et al., Am Chem Soc Symp Ser, Diuretic Agents. 1978, 83:12-23; Petzinger E et al., Am J Physiol. 1993, 265(5 Pt 1):G942-54; AU-A-521892; CN-A-104926804, DE-A-1966878; DE-A-2654795; GB-A-1523632; US 3985777; US 4010273; US 2014/066504; WO 2008/052190; WO 2010/083442; WO 2010/085352; WO 2012/018635; WO 2013/087090; WO 2014/157635; WO 2014/196793 и WO 2014/039454.

Поэтому задачей настоящего изобретения является получение новых и/или улучшенных активных средств, предназначенных для лечения гипергидроза или других заболеваний/нарушений, в которых участвуют NKCC, предпочтительно NKCC1.

Согласно настоящему изобретению было установлено, что производные буметанида формулы (I),

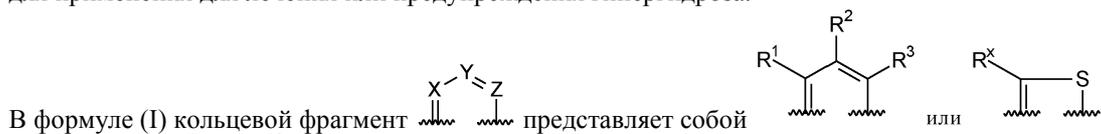
описанные и определенные в настоящем изобретении, можно применять в качестве ингибиторов соперосочиков $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (NKCC), предпочтительно в качестве ингибиторов NKCC1. Кроме того, согласно изобретению было установлено, что производные буметанида формулы (I) обладают существенно улучшенными характеристиками, в особенности, проникновением, диурезом и метаболической стабильностью. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают увеличенной степенью липофильности и улучшенным проникновением через кожу, существенно уменьшенной диуретической активностью, улучшенной метаболической стабильностью и улучшенной терапевтической эффективностью в целом. Это делает соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, чрезвычайно полезными для терапевтического применения, включая применение для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, в которых участвуют NKCC, предпочтительно NKCC1. Поэтому соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, можно с успехом применять для лечения или предупреждения гипергидроза (Louie JC et al., *Physiol Rep.* 2016, 4(22). pii: e13024; Bovell DL et al., *Exp Dermatol.* 2011, 20(12): 1017-20; Cui CY et al., *J Dermatol Sci.* 2016, 81(2): 129-31) или других заболеваний/нарушений, в которых участвуют NKCC, включая любые заболевания/нарушения, описанные выше в настоящем изобретении во вводной части настоящего описания. Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), которые являются селективными ингибиторами NKCC1, в частности, к соединениям, которые ингибируют NKCC1 более эффективно, чем NKCC2, это делает эти соединения особенно подходящими для лечения или предупреждения заболеваний/нарушений, в которых участвует NKCC1, а также для случаев терапевтического применения, в которых сильное диуретическое действие является нежелательным, включая, в частности, применение для лечения или предупреждения гипергидроза. Кроме того, некоторые из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, обладают благоприятной растворимостью в воде. Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), которые содержат сложноэфирную группу, и которые могут быть гидролизованы эстеразами в коже пациента с образованием более полярных терапевтически активных соединений, которые, вследствие их увеличенной полярности, не будут легко переноситься обратно к поверхности кожи и, таким образом, будут накапливаться в необходимом целевом участке ("метаболический захват"), обеспечивая более выраженное и/или длительное терапевтическое воздействие. Все эти характеристики делают соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, чрезвычайно подходящими для применения в качестве лекарственных средств, предназначенных для ингибирования NKCC, предпочтительно NKCC1, и, таким образом, для терапевтического воздействия на заболевания/нарушения, в которых участвуют NKCC, и, предпочтительно для лечения или предупреждения гипергидроза.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению следующей формулы (I) или к его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату,



(I)

для применения для лечения или предупреждения гипергидроза.



В формуле (I) кольцевой фрагмент представляет собой R^x обозначает R^1 или R^3 .

R^1 выбран из группы, включающей $-\text{COOH}$, $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{COO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-\text{COO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ гетероцикл, $-\text{O}-\text{CHO}$, $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ гетероцикл, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ гетероцикл, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ гетероцикл, $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CHO}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ гетероцикл, $\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})$ гетероцикл, $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенил}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенилен})$ карбоцикл, $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенилен})$ гетероцикл, $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинил}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинилен})$ карбоцикл и $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинилен})$ гетероцикл, где алкильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный $\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил}$, указанный $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенил}$ и указанный $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинил}$ каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, $-\text{O}(\text{R}^{11})$, $-\text{S}(\text{R}^{11})$ и $-\text{SO}_3\text{H}$, где одно или более звеньев $-\text{CH}_2-$, включенных в алкильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из

указанных выше групп, в указанный C₁-C₁₅-алкил, в указанный C₂-C₁₅-алкенил или в указанный C₂-C₁₅-алкинил, каждое необязательно заменено группой, независимо выбранной из -O-, -CO-, -COO-, -O-CO-, -N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-CO-, -CO-N(R¹¹)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-N(R¹¹)- и -N(R¹¹)-SO₂-, и где дополнительно карбоциклический фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, и гетероциклический фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)(R¹¹), -O(R¹¹), -S(R¹¹), -SO₃H, карбоциклина и гетероциклина.

Каждый R¹¹ независимо обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил).

R³ выбран из группы, включающей -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N=(C₁-C₆-алкилиден) и -SO₂-галоген, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C₁-C₆-алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C₁-C₆-алкилидене), каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил).

R⁴ обозначает группу R^{4a} и R⁵ обозначает группу R^{5a}, или R⁴ и R⁵ связаны вместе с образованием группы -R^{5b}.

R^{4a} выбран из -O-R⁴¹, -S-R⁴¹, -NH-R⁴¹, -N(C₁-C₆-алкил)-R⁴¹, галогена, водорода, карбоциклина и гетероциклина, где указанный карбоциклический и указанный гетероциклический каждый необязательно замещен одной или более группами R⁴².

R⁴¹ выбран из группы, включающей -(C₀-C₄-алкилен)карбоциклический, -(C₀-C₄-алкилен)гетероциклический, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где карбоциклический фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)карбоциклическом, и гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероциклическом, каждый необязательно замещен одной или более группами R⁴², и где указанный C₁-C₆-алкильный, указанный C₂-C₆-алкенильный, указанный C₂-C₆-алкинильный, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)карбоциклическом, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероциклическом, каждый необязательно замещен одной или более группами R⁴³.

Каждый R⁴² независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил).

Каждый R⁴³ независимо выбран из группы, включающей -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, -CF₃, -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил).

R^{5a} выбран из -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водорода, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), карбоциклина и гетероциклина, где указанный карбоциклический и указанный гетероциклический каждый необязательно замещен одной или более группами R⁵¹.

Каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил).

R^{5b} выбран из -R^{5b1}, -R^{5b2}, -R^{5b1}-, -N=C(R⁵³)-R^{5b3}-R^{5b1}-, -R^{5b1}-R^{5b3}-C(R⁵³)=N- и -N=C(R⁵³)-R^{5b4}-C(R⁵³)=N-.

Каждый R^{5b1} независимо выбран из -N(R⁵²)-, -O- и -S-.

R^{5b2} выбран из $-C(R^{53})(R^{53})-$, $-C(R^{53})(R^{53})-C(R^{53})(R^{53})-$, $-C(R^{53})=C(R^{53})-$, $-C(R^{53})(R^{53})-C(R^{53})=C(R^{53})-$ и $-C(R^{53})=C(R^{53})-C(R^{53})(R^{53})-$.

R^{5b3} выбран из ковалентной связи, $-C(R^{53})(R^{53})-$, $-C(R^{53})(R^{53})-C(R^{53})(R^{53})-$ и $-C(R^{53})=C(R^{53})-$.

R^{5b4} выбран из ковалентной связи и $-C(R^{53})(R^{53})-$.

Каждый R^{52} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(C_0-C_4$ -алкилен)арил и $-(C_0-C_4$ -алкилен)гетероарил.

Каждый R^{53} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-OH$, $-O(C_1-C_6$ -алкил), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ -алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-O(C_1-C_6$ -галогеналкил), $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-COOH$, $-COO(C_1-C_6$ -алкил), $-O-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-CO-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), $-NH-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)- $CO(C_1-C_6$ -алкил), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-SO_2-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), $-NH-SO_2(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)- $SO_2(C_1-C_6$ -алкил), $-(C_0-C_4$ -алкилен)арил и $-(C_0-C_4$ -алкилен)гетероарил, и любые две группы R^{53} , которые присоединены к одному и тому же атому углерода, также могут вместе образовывать группу $=O$, и любые две группы R^{53} , которые присоединены к соседним атомам углерода, соединенным двойной связью, также могут быть связаны вместе с образованием группы $-C(R^{54})=C(R^{54})-C(R^{54})=C(R^{54})-$.

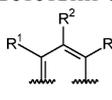
Каждый R^{54} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-OH$, $-O(C_1-C_6$ -алкил), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ -алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-O(C_1-C_6$ -галогеналкил), $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-COOH$, $-COO(C_1-C_6$ -алкил), $-O-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-CO-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), $-NH-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)- $CO(C_1-C_6$ -алкил), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-SO_2-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), $-NH-SO_2(C_1-C_6$ -алкил) и $-N(C_1-C_6$ -алкил)- $SO_2(C_1-C_6$ -алкил).

R^6 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-OH$, $-O(C_1-C_6$ -алкил), $-O(C_1-C_6$ -алкилен)- OH , $-O(C_1-C_6$ -алкилен)- $O(C_1-C_6$ -алкил), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ -алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-O(C_1-C_6$ -галогеналкил), $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-COOH$, $-COO(C_1-C_6$ -алкил), $-O-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-CO-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), $-NH-CO(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)- $CO(C_1-C_6$ -алкил), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-SO_2-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), $-NH-SO_2(C_1-C_6$ -алкил) и $-N(C_1-C_6$ -алкил)- $SO_2(C_1-C_6$ -алкил).

Альтернативно, R^1 и R^6 связаны вместе с образованием группы $-R^{16}$, где:

R^{16} обозначает группу $-C(R^{161})(R^{161})-C(R^{161})(R^{161})-C(R^{161})(R^{161})-C(R^{161})(R^{161})-$, где одно или два звена $-C(R^{161})(R^{161})-$, содержащиеся в указанной группе, каждое заменено $-R^{163}$;

каждый R^{161} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-(C_0-C_6$ -алкилен)- CF_3 , $-(C_0-C_6$ -алкилен)- CN , $-(C_0-C_6$ -алкилен)- NO_2 , $-(C_0-C_6$ -алкилен)- $N(R^{162})(R^{162})$, $-(C_0-C_6$ -алкилен)- $O(R^{162})$, $-(C_0-C_6$ -алкилен)- $S(R^{162})$, $-(C_0-C_6$ -алкилен)- SO_3H , $-(C_0-C_6$ -алкилен)карбоцикл и $-(C_0-C_6$ -алкилен)гетероцикл; каждый R^{162} независимо обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил; и каждый R^{163} независимо выбран из $-N(R^{161})-$, $-O-$ и $-S-$. В соответствии с на-

стоящим изобретением, если в формуле (I) кольцевой фрагмент  представляет собой , R^2 обозначает водород, R^3 обозначает $-SO_2-NH_2$, R^4 обозначает $-O$ -фенил, R^5 обозначает $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ и R^6 обозначает водород, то R^1 отличается от $-COOH$.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват в комбинации с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, для применения для лечения или предупреждения гипергидроза.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения гипергидроза.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения гипергидроза, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ в комбинации с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем. Следует понимать, что в соответствии с этим способом, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или фармацевтическую композицию необходимо вводить в терапевтически эффективном количестве.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемой соли, или сольвата для подавления или уменьшения непатологического потоотделения у субъекта (например, человека). Соответственно, настоящее изобретение относится к нетерапевтическому применению соединения формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемой соли, или сольвата для подавления или уменьшения потоотделения у субъекта (например, человека). Настоящее изобретение также относится к способу (предпочтительно

нетерапевтическому способу) подавления или уменьшения потоотделения у субъекта (например, человека), который включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемой соли. Предпочтительно, если субъектом, у которого необходимо подавлять или уменьшать потоотделение, является здоровый субъект, более предпочтительно субъект, который не страдает гипергидрозом. Настоящее изобретение предпочтительно относится к подавлению или уменьшению потоотделения у субъекта, где потоотделение вызвано физической нагрузкой или физическим упражнением (например, при занятии спортом), или возникает при них.

Для лечения или предупреждения гипергидроза, а также для подавления или уменьшения непатологического потоотделения предпочтительно, если соединение формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемую соль, или сольват вводят местно, предпочтительно наносят на такие участки кожи, которые подвержены (или существенно подвержены) потоотделению, и/или на такие участки кожи, на которых необходимо уменьшить потоотделение. В случае местного введения соединения формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемую соль, или сольват может быть предоставлен в чистом виде или, например, в виде композиции (например, в виде фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель предназначенной для применения для лечения или предупреждения гипергидроза, или в виде косметической композиции, содержащей указанное соединение и косметически/физиологически приемлемый инертный наполнитель, предназначенной для подавления или уменьшения непатологического потоотделения). Соединение формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемую соль, или сольват также может быть предоставлен в виде салфетки (или матерчатой салфетки), содержащей указанное соединение, в виде стельки (или вставки в обувь или супинатора; включая, в частности, ортопедическую стельку, ортопедическую вставку в обувь или ортопедический супинатор), содержащей указанное соединение, или в виде предмета одежды (или детали одежды), содержащего указанное соединение. Каждое из указанных выше изделий (т.е. салфетку, матерчатую салфетку, стельку, вставку в обувь, супинатор, предмет одежды или деталь одежды) можно, например, обработать, покрыть или пропитать указанным соединением. Предпочтительно, если по меньшей мере одна поверхность (предпочтительно по меньшей мере одна обращенная к телу поверхность) указанных выше изделий обработана, покрыта или пропитана (или была обработана, покрыта или пропитана) соединением формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемой солью, или сольватом. Настоящее изобретение также относится к таким изделиям, содержащим соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. Таким образом, в объем настоящего изобретения входит, в частности, изделие, содержащее соединение формулы (I) или его фармацевтически/физиологически приемлемую соль, или сольват, где изделием является (i) салфетка (или матерчатая салфетка), (ii) стелька (или вставка в обувь или супинатор; например, ортопедическая стелька, ортопедическая вставка в обувь или ортопедический супинатор), или (iii) предмет одежды (или деталь одежды).

В соответствии с настоящим изобретением с помощью соединения формулы (I) можно лечить или предупреждать не только гипергидроз, но и другие заболевания/нарушения, в которых участвуют НКСС (или которые опосредованы ими), предпочтительно заболевания/нарушения, в которых участвует НКСС1 (или которые опосредованы им).

Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), описанному и определенному выше в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, предназначенной для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС, предпочтительно заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС1.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС, предпочтительно заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС1.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС (предпочтительно заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС1), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ в комбинации с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем. Следует понимать, что в соответствии с этим способом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или фармацевтическую композицию необходимо вводить в терапевтически эффективном количестве.

В соответствии с настоящим изобретением на подвергающееся лечению или предупреждению заболевание или нарушение, точнее на заболевание или нарушение, в котором участвует НКСС (предпочтительно НКСС1), не налагаются особые ограничения, и оно предпочтительно выбрано из группы, включающей гипергидроз (например, первичный гипергидроз, вторичный гипергидроз или ночной гипергидроз), тревожное нарушение, нарушение аутистического спектра (например, аутизм, синдром Ас-

пергера, детское дезинтегративное расстройство или первазивное расстройство развития как компонент нарушения аутистического спектра), травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга (включая также хроническую боль, вызванную повреждением спинного мозга), поражение периферического нерва, удар (например, ишемический удар; включая, в частности, применение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении для стимулирования восстановления после удара, или применение указанных соединений для уменьшения степени повреждения головного мозга и/или неврологических расстройств после удара), болезнь Альцгеймера, шизофрению, астму, отек (например, отек головного мозга), синдром Дауна (в особенности, слабоумие у пациентов, страдающих синдромом Дауна), глаукому (например, первичную открытоугольную глаукому или закрытоугольную глаукому) или паразитарную инфекцию. Паразитарной инфекцией может являться например, (i) гельминтоз, включая также передающийся через почву гельминтоз, предпочтительно инфицирование анкилостомами, нематодами, трихоцефалами, ленточными червями, риштами, острицами, токсокарами, посредством *Strongyloides stercoralis* или *Ascaris lumbricoides* (или вызванное ими заболевание); (ii) инфицирование сосушками червями или вызванное сосушками червями заболевание, предпочтительно шистозоматоз, гнатостомоз, парагонимоз, фасциолез или синдром Свиммерса; (iii) протозойная инфекция или заболевание, вызванное простейшими, такое как, например, малярия, амебиаз, жиардиаз, сонная болезнь, токсоплазмоз, акантамебный кератит, лейшманиоз, бабезиоз, гранулематозный амебный энцефалит, криптоспориоз, циклоспориоз или первичный амебный менингоэнцефалит; или (iv) эктопаразитарная инфекция, предпочтительно инфекцию *Sarcoptes scabiei*, *Pediculus humanus capitis*, *Phthirus pubis*, дерматобиаз, инфекцию *Tunga penetrans* или *Ixodoidea* (или вызванное ими заболевание).

Соответственно, предпочтительно, если заболевание или нарушение, подвергающееся лечению или предупреждению в соответствии с настоящим изобретением, выбрано из группы, включающей гипергидроз, первичный гипергидроз, вторичный гипергидроз, ночной гипергидроз, тревожное нарушение, нарушение аутистического спектра, аутизм, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство, первазивное расстройство развития как компонент нарушения аутистического спектра, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга (включая также хроническую боль, вызванную повреждением спинного мозга), поражение периферического нерва, удар (например, ишемический удар), болезнь Альцгеймера, шизофрению, астму, отек (например, отек головного мозга), синдром Дауна, слабоумие у пациентов, страдающих синдромом Дауна, глаукому, первичную открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому или паразитарную инфекцию. Предпочтительно, если паразитарная инфекция выбрана из группы, включающей: (i) гельминтоз, предпочтительно анкилостомоз, нематодоз, трихоцефалез, тенидоз, дракункулез, энтеробиоз, токсокароз, инфекцию *Strongyloides stercoralis* или инфекцию *Ascaris lumbricoides*; (ii) трематодоз, предпочтительно шистозоматоз, гнатостомоз, парагонимоз, фасциолез или синдром Свиммерса; (iii) протозойную инфекцию, предпочтительно малярию, амебиаз, жиардиаз, сонную болезнь, токсоплазмоз, акантамебный кератит, лейшманиоз, бабезиоз, гранулематозный амебный энцефалит, криптоспориоз, циклоспориоз или первичный амебный менингоэнцефалит; или (iv) эктопаразитарную инфекцию, предпочтительно инфекцию *Sarcoptes scabiei*, *Pediculus humanus capitis*, *Phthirus pubis*, дерматобиаз, инфекцию *Tunga penetrans* или *Ixodoidea* (или вызванное ими заболевание). Особенно предпочтительно, если заболеванием или нарушением, подвергающимся лечению или предупреждению в соответствии с настоящим изобретением, является гипергидроз (например, первичный гипергидроз, вторичный гипергидроз или ночной гипергидроз).

В соответствии с настоящим изобретением подвергающимся лечению или предупреждению заболеванием или нарушением может являться, например, неврологическое заболевание или нарушение, в котором участвует НКСС (или которое опосредовано им), предпочтительно неврологическое заболевание или нарушение, в котором участвует НКСС1 (или которое опосредовано им). Соответствующие примеры включают, в частности, удар (например, ишемический удар), травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, поражение периферического нерва или отек головного мозга.

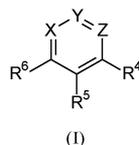
Соединения формулы (I) можно дополнительно использовать в качестве средств для борьбы с вредителями, предпочтительно для борьбы с вредителями растений (такими как, например, нематоды, артроподы, эктопаразиты и/или моллюски), например, путем нанесения соединения формулы (I) или его соли, или сольвата на растение или внесения в почву.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к новым соединениям, более подробно описанным ниже, которые можно использовать в качестве лекарственных средств, и к фармацевтической композиции, содержащей такое соединение и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в качестве ингибитора НКСС в исследованиях, предпочтительно в качестве соединения, являющегося средством исследования, предназначенного для ингибирования НКСС (предпочтительно НКСС1). Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата *in vitro* в качестве ингибитора НКСС (предпочтительно в качестве ингибитора НКСС1), а также к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в качестве соединения, являющегося средством исследования, действующего как ингибитор НКСС (предпочтительно, как ингибитор

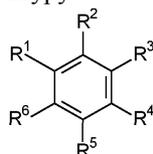
НКСС1). Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования НКСС (предпочтительно НКСС1) *in vitro*, включающему применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата. Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования НКСС (предпочтительно НКСС1) *in vitro*, включающему применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в качестве ингибитора НКСС (предпочтительно в качестве ингибитора НКСС1). Следует понимать, что термин "in vitro" при использовании в этом конкретном контексте означает "вне живого организма человека или животного", это включает, в частности, эксперименты, проводимые с использованием клеток, клеточных или внутриклеточных экстрактов и/или биологических молекул в искусственной среде, такой как водный раствор или клеточная среда, которые можно осуществить, например, в колбе, пробирке, чашке Петри, планшете для микротитрования и т.п.

Соединение формулы (I), а также его фармацевтически приемлемая соль или сольват более подробно описаны ниже:

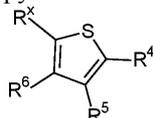


В формуле (I) кольцевой фрагмент представляет собой или

Следует понимать, что если кольцевой фрагмент представляет собой , то соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



С другой стороны, если кольцевой фрагмент представляет собой , то соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



R^1 выбран из группы, включающей $-\text{COOH}$, $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{COO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-\text{COO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$ ил, $-\text{O-CHO}$, $-\text{O-CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{O-CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-\text{O-CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$ ил, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$ ил, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-N}(R^{11})-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{CO-N}(R^{11})-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-\text{CO-N}(R^{11})-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$ ил, $-\text{N}(R^{11})-\text{CHO}$, $-\text{N}(R^{11})-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{N}(R^{11})-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-\text{N}(R^{11})-\text{CO}-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$ ил, $\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-(\text{C}_0-\text{C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$ ил, $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенил}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенилен})\text{карбоцикл}$ ил, $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенилен})\text{гетероцикл}$ ил, $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинил}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинилен})\text{карбоцикл}$ ил и $-(\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинилен})\text{гетероцикл}$ ил,

где алкильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкениленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп,

указанный $\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил}$, указанный $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенил}$ и указанный $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинил}$ каждый необязательно замещен одной или более ((например, одной, двумя или тремя)) группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(R^{11})(R^{11})$, $-\text{O}(R^{11})$, $-\text{S}(R^{11})$ и $-\text{SO}_3\text{H}$,

где одно или более ((например, одно или два)) звеньев $-\text{CH}_2-$, включенных в алкильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкениленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в указанный $\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил}$, в указанный $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкенил}$ или в указанный $\text{C}_2-\text{C}_{15}\text{-алкинил}$, каждое необязательно заменено группой, независимо выбранной из $-\text{O}$ -, $-\text{CO}$ -, $-\text{COO}$ -, $-\text{O-CO}$ -, $-\text{N}(R^{11})$ -, $-\text{N}(R^{11})-\text{CO}$ -, $-\text{CO-N}(R^{11})$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{SO}$ -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}_2-\text{N}(R^{11})$ - и $-\text{N}(R^{11})-\text{SO}_2$ -,

и где дополнительно карбоциклический фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше

групп, и гетероциклический фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, каждый необязательно замещен одной или более ((например, одной, двумя или тремя)) группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)(R¹¹), -O(R¹¹), -S(R¹¹), -SO₃H, карбоциклила и гетероциклила.

Каждый R¹¹ независимо обозначает водород или C₁-C₆-алкил. Предпочтительно, если каждый R¹¹ независимо обозначает водород или C₁-C₄-алкил (например, метил или этил).

R¹ может обозначать, например, любую из конкретных групп R¹, содержащуюся в любом из соединений, описанном в разделе, посвященном примерам.

В частности, R¹ может обозначать, например, -COO-(C₁-C₁₅-алкил), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -COO-(C₁-C₁₅-алкиле), необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), -OH, -O(C₁-C₄-алкил), -SH и -S(C₁-C₄-алкил), и где дополнительно одно или два звена -CH₂-, включенные в алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -COO-(C₁-C₁₅-алкиле), каждое необязательно заменено группой, независимо выбранной из -O-, -CO-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -N(C₁-C₄-алкил)-, -NH-CO-, -N(C₁-C₄-алкил)-CO-, -CO-NH-, -CO-N(C₁-C₄-алкил)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-NH-, -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)-, -NH-SO₂- и -N(C₁-C₄-алкил)-SO₂-. Алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -COO-(C₁-C₁₅-алкиле), содержит от 1 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода. Предпочтительные примеры таких групп R¹ включают соответствующие группы R¹, содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам (включая, например, -COO-CH₃ или -COO-CH₂CH₃; предпочтительно -COO-CH₃).

Другим предпочтительным примером R¹ является -COOH.

Другими предпочтительными примерами R¹ являются -(C₁-C₄-алкилен)-NH-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² (такой как, например, -CH₂-NH-CH₂-R¹²), -COO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² (например, -COO-CH₂-R¹²), -O-CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², -CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², -CO-NH-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² (например, -CO-NH-CH₂-R¹²), -CO-N(C₁-C₄-алкил)-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², -NH-CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² или -N(C₁-C₄-алкил)-CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², где R¹² независимо выбран из -CF₃, -CN и галогена (например, -F, -Cl, -Br или -I); предпочтительно, если R¹² независимо выбран из -CF₃ и -CN; более предпочтительно, если R¹² обозначает -CF₃. Конкретные примеры таких групп R¹ включают соответствующие группы R¹, содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам. Особенно предпочтительным примером R¹ является -(C₁-C₄-алкилен)-NH-(C₁-C₄-алкилен)-CF₃ и еще более предпочтительным примером является -CH₂-NH-CH₂-CF₃.

Другим примером R¹ является -(C₁-C₄-алкилен)-S-гетероциклил, предпочтительно -(C₁-C₄-алкилен)-S-гетероарил (такой как, например -CH₂-S-гетероарил), где гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном -(C₁-C₄-алкилен)-S-гетероциклиле, или гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₁-C₄-алкилен)-S-гетероариле или в указанном -CH₂-S-гетероариле, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)(R¹¹), -O(R¹¹), -S(R¹¹), -SO₃H, карбоциклила и гетероциклила. Конкретные примеры таких групп R¹ включают соответствующие группы R¹, содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

Другим примером R¹ является -(C₁-C₄-алкилен)-O-(C₀-C₄-алкилен)карбоциклил, предпочтительно -(C₁-C₄-алкилен)-O-(C₀-C₄-алкилен)фенил (такой как, например, -CH₂-O-фенил или -CH₂-O-CH₂-фенил), где карбоциклический фрагмент, содержащийся в указанном -(C₁-C₄-алкилен)-O-(C₀-C₄-алкилен)карбоциклиле, или фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₁-C₄-алкилен)-O-(C₀-C₄-алкилен)фениле (или в указанном -CH₂-O-фениле или -CH₂-O-CH₂-фениле), необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)(R¹¹), -O(R¹¹), -S(R¹¹), -SO₃H, карбоциклила и гетероциклила. Конкретные примеры таких групп R¹ включают соответствующие группы R¹, содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

Другим примером R¹ является -(C₁-C₄-алкилен)гетероциклил, предпочтительно -CH₂-гетероциклил, где гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном -(C₁-C₄-алкилен)гетероциклиле или в указанном -CH₂-гетероциклиле, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)(R¹¹), -O(R¹¹), -S(R¹¹), -SO₃H, карбоциклила и гетероциклила. Гетероциклическим фрагментом может являться, например, гетероциклоалкил (такой как, например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил), гетероциклоалкенил (такой как, например, тетрагидропиридинил) или гетероарил. Конкретные примеры таких групп R¹ включают соответствующие группы R¹, содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-

алкил), $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил)}$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$.

Предпочтительно, если R^2 выбран из группы, включающей водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})\text{-OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил})$ и $-\text{CN}$. Более предпочтительно, если R^2 обозначает водород или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$. Еще более предпочтительно, если R^2 обозначает водород.

R^3 выбран из группы, включающей $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_6\text{-алкилиден)}$ и $-\text{SO}_2\text{-галоген}$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиле})$, один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиле})$, и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_6\text{-алкилидене)}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$ и $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$.

Предпочтительно, если R^3 выбран из $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ и $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден)}$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкиле})$, один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкиле})$, и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилидене)}$, каждый необязательно замещен одной или более группами (предпочтительно одной группой), независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$ и $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$. Более предпочтительно, если R^3 выбран из $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ и $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден)}$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкиле})$, один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкиле})$, и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилидене)}$, каждый необязательно замещен одной группой, выбранной из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$. Еще более предпочтительно, если R^3 выбран из $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден})\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден})\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ и $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$. Еще более предпочтительно, если R^3 выбран из $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{-NH-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ (например, $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден})\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден})\text{-NH-CH}_3$ и $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден})\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ (например, $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$). Особенно предпочтительным примером R^3 является $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$. Другим особенно предпочтительным примером R^3 является $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$.

R^x обозначает R^1 или R^3 (как они определены выше, включая также предпочтительные определения R^1 и R^3).

Предпочтительно, если R^x выбран из $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ и $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилиден)}$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкиле})$, один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкиле})$, и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{(C}_1\text{-C}_4\text{-алкилидене)}$, каждый необязательно замещен одной группой, выбранной из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$. Более предпочтительно, если R^x выбран из $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ и $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$.

R^4 обозначает группу R^{4a} и R^5 обозначает группу R^{5a} , или альтернативно, R^4 и R^5 связаны вместе с образованием группы $-\text{R}^{5b}$.

R^{4a} выбран из $-\text{O-R}^{41}$, $-\text{S-R}^{41}$, $-\text{NH-R}^{41}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{-R}^{41}$, галогена (например, $-\text{Cl}$), водорода, карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} .

Предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-\text{O-R}^{41}$, $-\text{S-R}^{41}$, $-\text{NH-R}^{41}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{-R}^{41}$, галогена, карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-\text{O-R}^{41}$, $-\text{S-R}^{41}$, $-\text{NH-R}^{41}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{-R}^{41}$, карбоциклила (например, арила, циклоалкила или циклоалкенила) и гетероциклила (например, гетероарила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила), где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-\text{O-R}^{41}$, $-\text{S-R}^{41}$, $-\text{NH-R}^{41}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})\text{-R}^{41}$, арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} .

R^{41} выбран из группы, включающей $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{карбоциклил}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{гетероциклил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$ и $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{карбоциклиле}$, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{гетероциклиле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или

тремя) группами R^{42} , и где указанный C_1 - C_6 -алкильный, указанный C_2 - C_6 -алкенильный, указанный C_2 - C_6 -алкинильный, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} .

Предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, выбран из циклоалкила, циклоалкенила и арила, где гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, выбран из гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила и гетероарила, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно указанный C_1 - C_6 -алкил, указанный C_2 - C_6 -алкенил, указанный C_2 - C_6 -алкинил, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арила и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарила, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительным примером арильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, является фенил. Предпочтительным примером гетероарильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (где остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), такой как, например, имидазол, тиофенил или пиримидинил. Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из фенила и гетероарила, где указанным гетероарилом является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно указанный фенил или указанный гетероарил необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} .

Каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, -OH, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})$ -OH, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})$ - $O(C_1-C_6\text{-алкил})$, -SH, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$, -COOH, $-COO(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-SO_2(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-SO_2(C_1-C_6\text{-алкил})$.

Предпочтительно, если каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, -OH, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})$ -OH, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})$ - $O(C_1-C_6\text{-алкил})$, -SH, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$ и -CN.

Каждый R^{43} независимо выбран из группы, включающей -OH, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, -SH, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$, -COOH, $-COO(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO(C_1-C_6\text{-алкил})$.

Предпочтительно, если каждый R^{43} независимо выбран из группы, включающей -OH, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, -SH, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $-CF_3$ и -CN.

В соответствии с приведенными выше определениями особенно предпочтительно, если R^{4a} выбран из группы, включающей $-O(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил, $-O(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, $-S(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил, $-S(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, $-NH(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил, $-NH(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})$ - $(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})$ - $(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, арил и гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из группы, включающей $-O$ -арил, $-O$ -гетероарил, $-S$ -арил, $-S$ -гетероарил, $-NH$ -арил, $-NH$ -гетероарил, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})$ арил, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})$ гетероарил, арил и гетероарил, где арильный

фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN. Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из группы, включающей -O-фенил, -O-гетероарил, -S-фенил, -S-гетероарил, -NH-фенил, -NH-гетероарил, -N(C₁-C₄-алкил)фенил, -N(C₁-C₄-алкил)гетероарил, фенил и гетероарил, где указанный гетероарил или гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно фенильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный фенил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN. Особенно предпочтительным примером R^{4a} является -O-фенил.

R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁵¹.

Предпочтительно, если R^{5a} выбран из -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил) и -NO₂, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил). Более предпочтительно, если R^{5a} выбран из -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил) и -NO₂. Особенно предпочтительными примерами R^{5a} являются -NH₂, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃ или -NO₂.

Каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил).

Предпочтительно, если каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN.

R^{5b} выбран из -R^{5b1}-R^{5b2}-R^{5b1}-, -N=C(R⁵³)-R^{5b3}-R^{5b1}-, -R^{5b1}-R^{5b3}-C(R⁵³)=N- и -N=C(R⁵³)-R^{5b4}-C(R⁵³)=N-.

Каждый R^{5b1} независимо выбран из -N(R⁵²)-, -O- и -S-.

R^{5b2} выбран из -C(R⁵³)(R⁵³)-, -C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-, -C(R⁵³)=C(R⁵³)-, -C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)- и -C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-.

R^{5b3} выбран из ковалентной связи, -C(R⁵³)(R⁵³)-, -C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)- и -C(R⁵³)=C(R⁵³)-.

R^{5b4} выбран из ковалентной связи и -C(R⁵³)(R⁵³)-.

Каждый R⁵² независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₄-алкилен)арил и -(C₀-C₄-алкилен)гетероарил.

Предпочтительно, если каждый R⁵² независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₄-алкил (например, н-бутил), C₂-C₄-алкенил и C₂-C₄-алкинил (например, -CH₂-C≡CH). Еще более предпочтительно, если каждый R⁵² обозначает водород.

Каждый R⁵³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил), -(C₀-C₄-алкилен)арил и -(C₀-C₄-алкилен)гетероарил; кроме того, любые две группы R⁵³, которые присое-

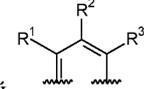
динены к одному и тому же атому углерода, также могут вместе образовывать группу =O, и любые две группы R⁵³, которые присоединены к соседним атомам углерода, соединенным двойной связью (т.е. любые две группы R⁵³, содержащиеся во фрагменте -C(R⁵³)=C(R⁵³)-), также могут быть связаны вместе с образованием группы -C(R⁵⁴)=C(R⁵⁴)-C(R⁵⁴)=C(R⁵⁴)-.

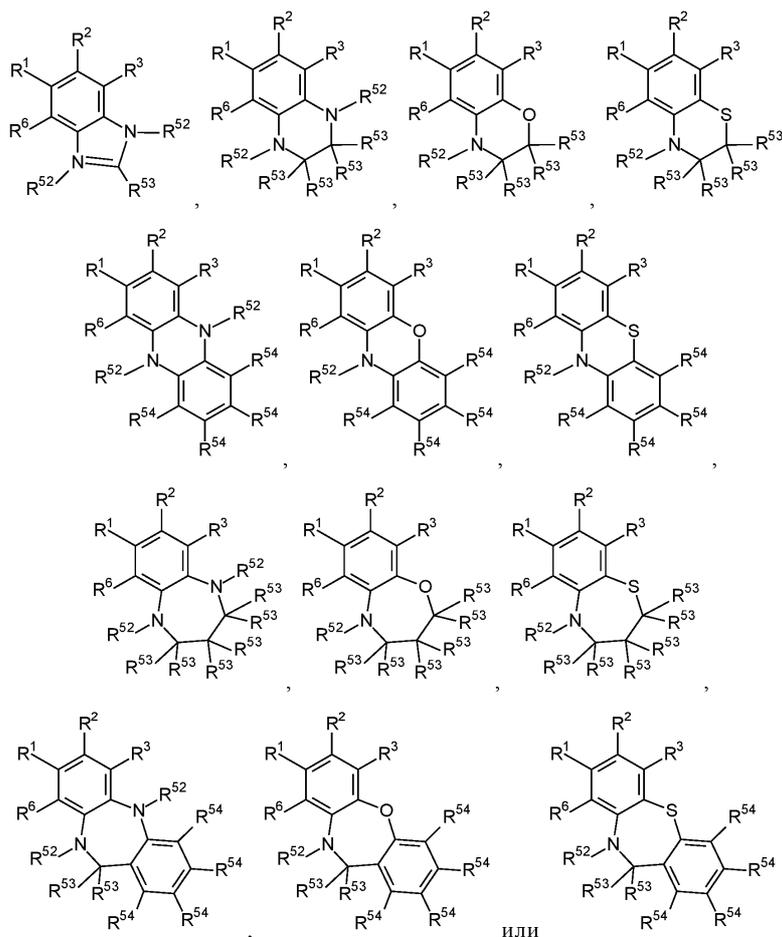
Предпочтительно, если каждый R⁵³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN, и любые две группы R⁵³, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, также могут вместе образовывать группу =O, и любые две группы R⁵³, которые присоединены к соседним атомам углерода, соединенным двойной связью, также могут быть связаны вместе с образованием группы -C(R⁵⁴)=C(R⁵⁴)-C(R⁵⁴)=C(R⁵⁴)-. Более предпочтительно, если каждый R⁵³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN, и любые две группы R⁵³, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, также могут вместе образовывать группу =O. Еще более предпочтительно, если каждый R⁵³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₄-алкил, -OH, -O(C₁-C₄-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), галоген, C₁-C₄-галогеналкил, -O-(C₁-C₄-галогеналкил), и -CN, и любые две группы R⁵³, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, также могут вместе образовывать группу =O.

Каждый R⁵⁴ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил).

Предпочтительно, если каждый R₅₄ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если каждый R⁵⁴ обозначает водород.

Особенно предпочтительно, если R^{5b} выбран из -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N=C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)=N-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -O-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -O-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -O-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -O-C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-O-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-O-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-O-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-O-, -S-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -S-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -S-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -S-C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-S-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-S-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-S-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-S-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-N(R⁵²)-, -N(R⁵²)-C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)-N(R⁵²)-.

Кроме того, если кольцевой фрагмент  представляет собой , и если R⁴ и R⁵ связаны вместе с образованием группы -R^{5b}-, то еще более предпочтительно, если R^{5b} выбран таким образом, что соединение формулы (I) имеет любую из следующих структур:



R^6 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -O(C_1 - C_6 -алкилен)-OH, -O(C_1 - C_6 -алкилен)-O(C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, -O-(C_1 - C_6 -галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C_1 - C_6 -алкил), -COOH, -COO-(C_1 - C_6 -алкил), -O-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C_1 - C_6 -алкил), -CO-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-SO₂-(C_1 - C_6 -алкил) и -N(C_1 - C_6 -алкил)-SO₂-(C_1 - C_6 -алкил).

Предпочтительно, если R^6 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -O(C_1 - C_6 -алкилен)-OH, -O(C_1 - C_6 -алкилен)-O(C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, -O-(C_1 - C_6 -галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если R^6 обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил. Еще более предпочтительно, если R^6 обозначает водород.

Альтернативно (т.е. в качестве альтернативы описанным выше значениям R^1 и R^6), группы R^1 и R^6 связаны вместе с образованием группы - R^{16} -, где:

R^{16} обозначает группу -C(R^{161})(R^{161})-C(R^{161})(R^{161})-C(R^{161})(R^{161})-C(R^{161})(R^{161})-, где одно или два звена -C(R^{161})(R^{161})-, содержащиеся в указанной группе, все заменены с помощью - R^{163} -;

каждый R^{161} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, -(C_0 - C_6 -алкилен)-CF₃, -(C_0 - C_6 -алкилен)-CN, -(C_0 - C_6 -алкилен)-NO₂, -(C_0 - C_6 -алкилен)-N(R^{162})(R^{162}), -(C_0 - C_6 -алкилен)-O(R^{162}), -(C_0 - C_6 -алкилен)-S(R^{162}), -(C_0 - C_6 -алкилен)-SO₃H, -(C_0 - C_6 -алкилен)карбоцикллил и -(C_0 - C_6 -алкилен)гетероцикллил;

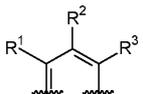
каждый R^{162} независимо обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил; и

каждый R^{163} независимо выбран из -N(R^{161})-, -O- и -S-.

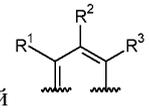
Предпочтительно, если R^{16} обозначает группу -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, где одно или более звеньев -CH₂-, включенных в указанную группу, каждое заменено - R^{163} -. Более предпочтительно, если R^{16} обозначает группу -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, где одно звено -CH₂-, включенное в указанную группу, заменено - R^{163} -. Еще более предпочтительно, если R^{16} обозначает -CH₂- R^{163} -CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂- R^{163} -CH₂-.

Предпочтительно, если каждый R^{163} независимо обозначает -N(R^{161})-. Предпочтительным примером соответствующей группы R^{163} является -N(-CH₂-CF₃)-. Соответственно, особенно предпочтительно, если R^{16} обозначает -CH₂-N(R^{161})-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-N(R^{161})-CH₂- (например, -CH₂-N(-CH₂-CF₃)-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-N(-CH₂-CF₃)-CH₂-).

В соответствии с настоящим изобретением, если в формуле (I) кольцевой фрагмент  пред-

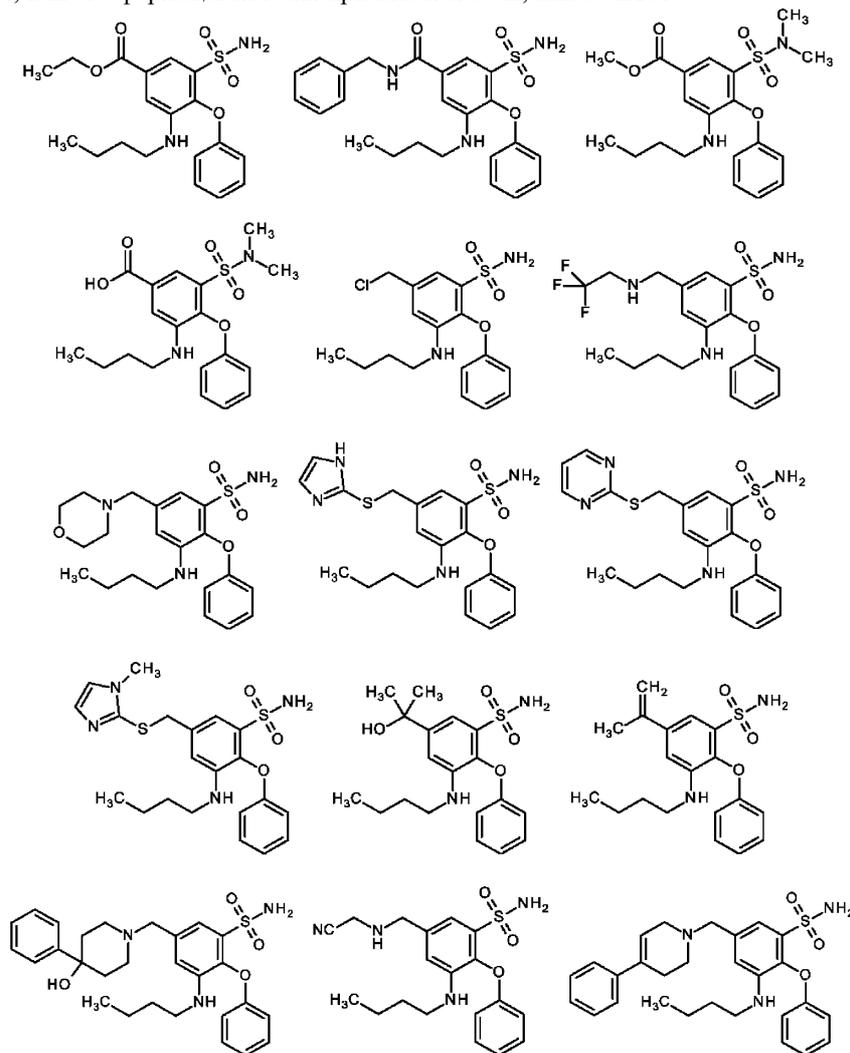
ставляет собой , R² обозначает водород, R³ обозначает -SO₂-NH₂, R⁴ обозначает -O-фенил, R⁵ обозначает -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃ и R⁶ обозначает водород, то R¹ отличается от -COOH.

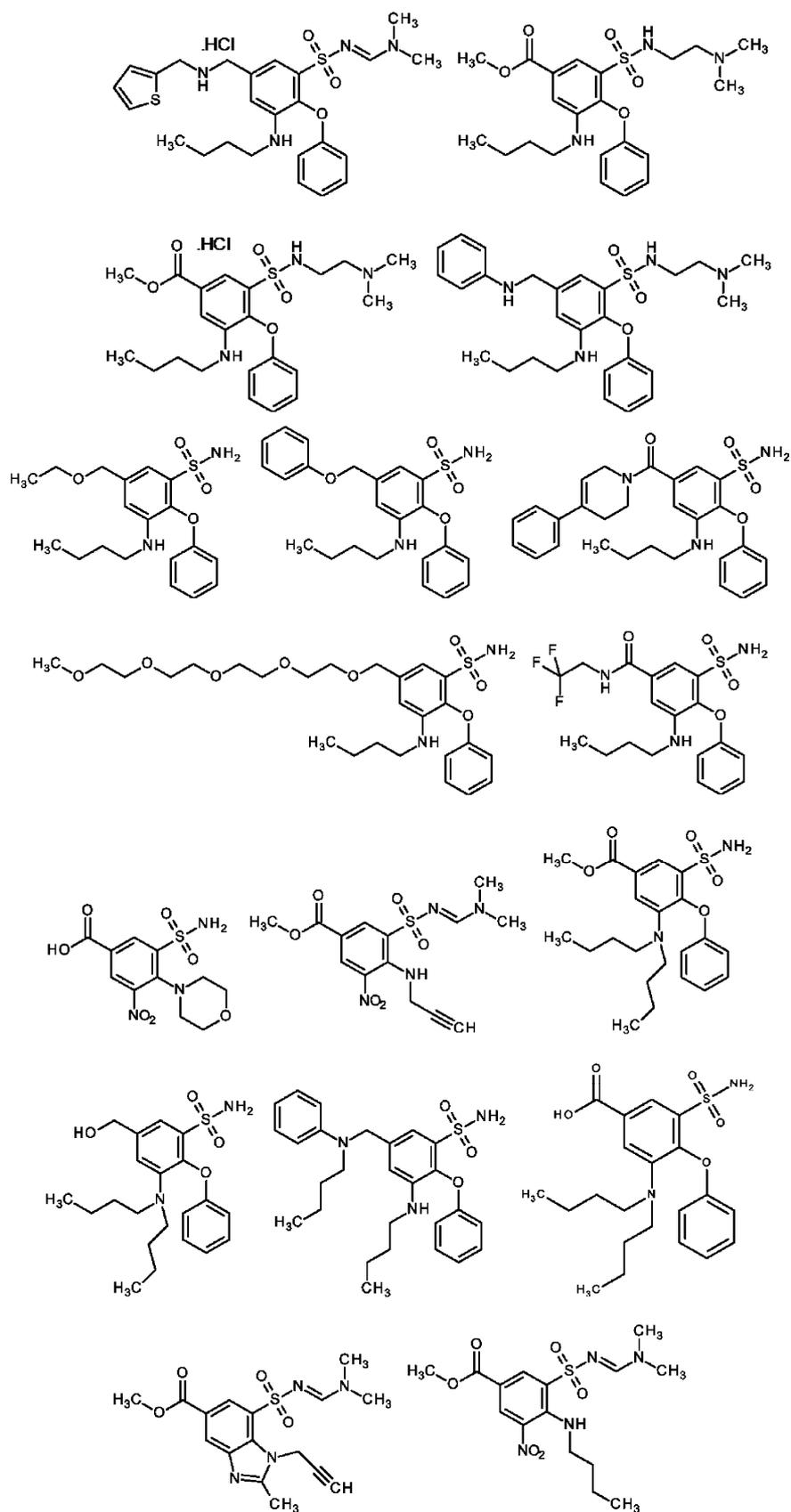
Таким образом, другими словами, R¹ отличается от -COOH (т.е. R¹ не обозначает -COOH), если выполняются все следующие условия:

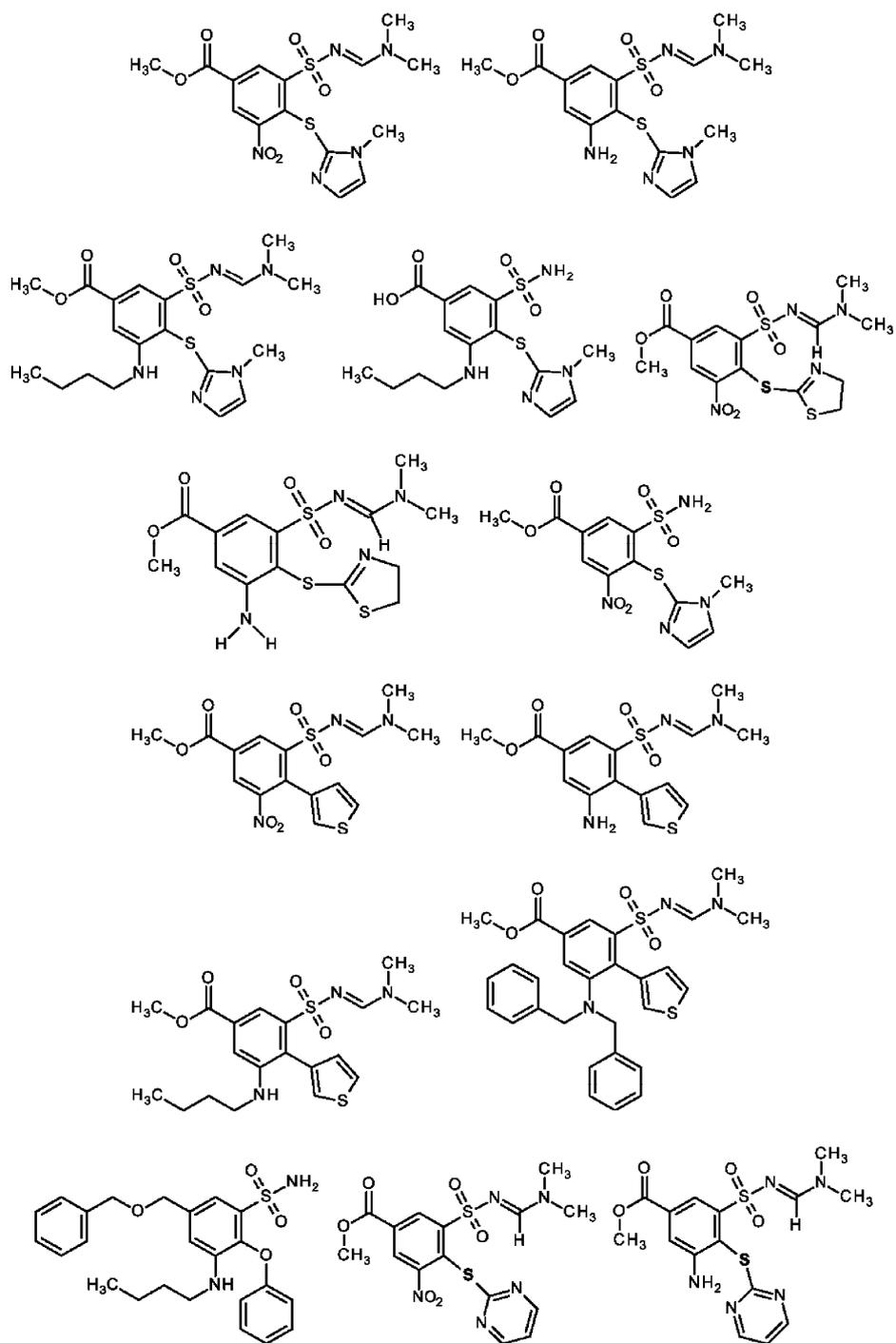
- (i) кольцевой фрагмент  представляет собой ,
- (ii) R² обозначает водород,
- (iii) R³ обозначает -SO₂-NH₂,
- (iv) R⁴ обозначает -O-фенил,
- (v) R⁵ обозначает -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃, и
- (vi) R⁶ обозначает водород.

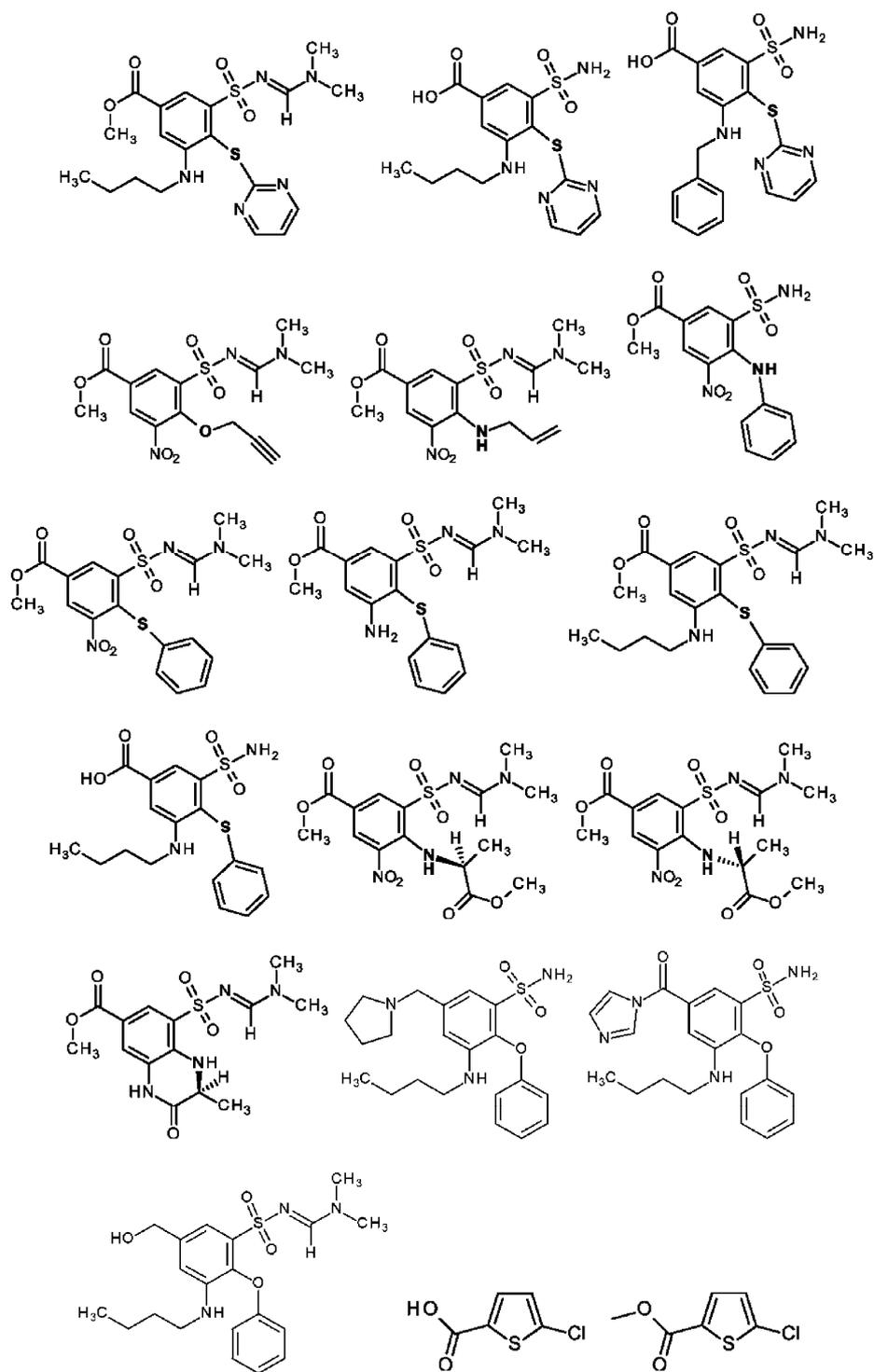
Соединением формулы (I) может являться, например, любое из конкретных соединений, описанных в настоящем описании в разделе, посвященном примерам, находящееся в несольевой форме (например, в форме свободного основания/свободной кислоты), или фармацевтически приемлемая соль, или сольват соответствующего соединения.

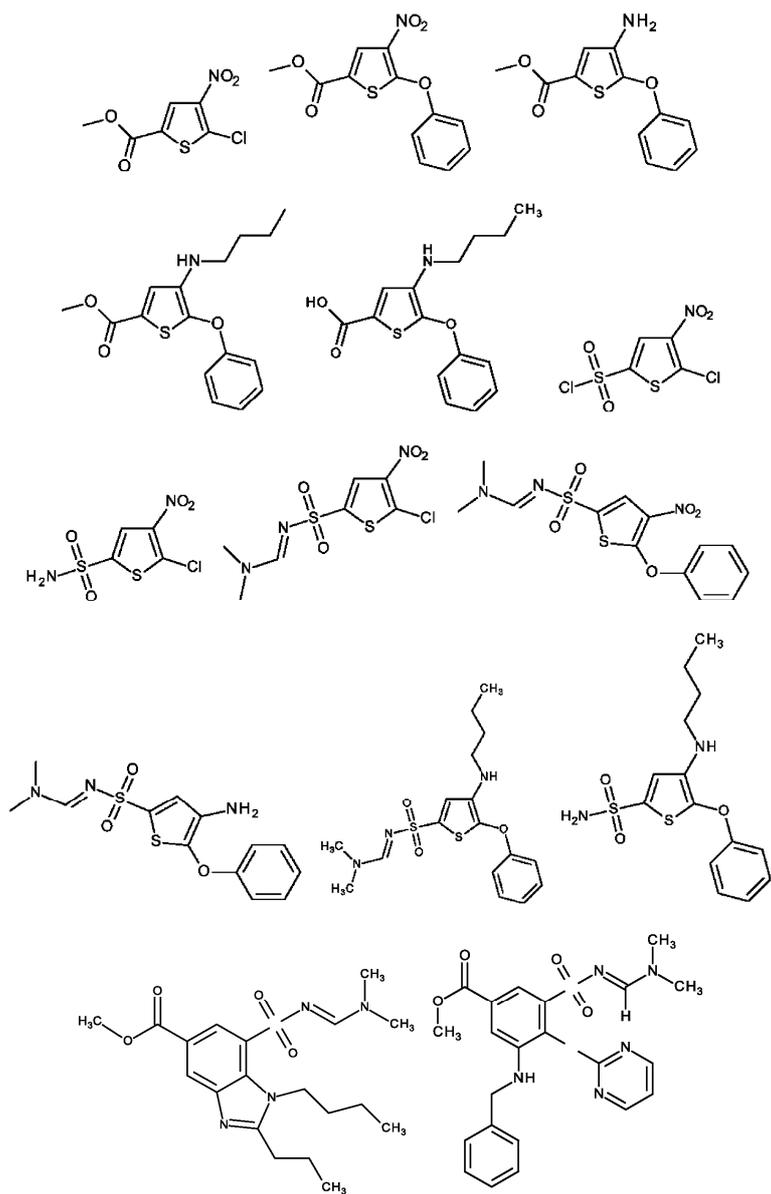
В частности, соединением формулы (I) может являться соединение, описываемое любой из следующих формул, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

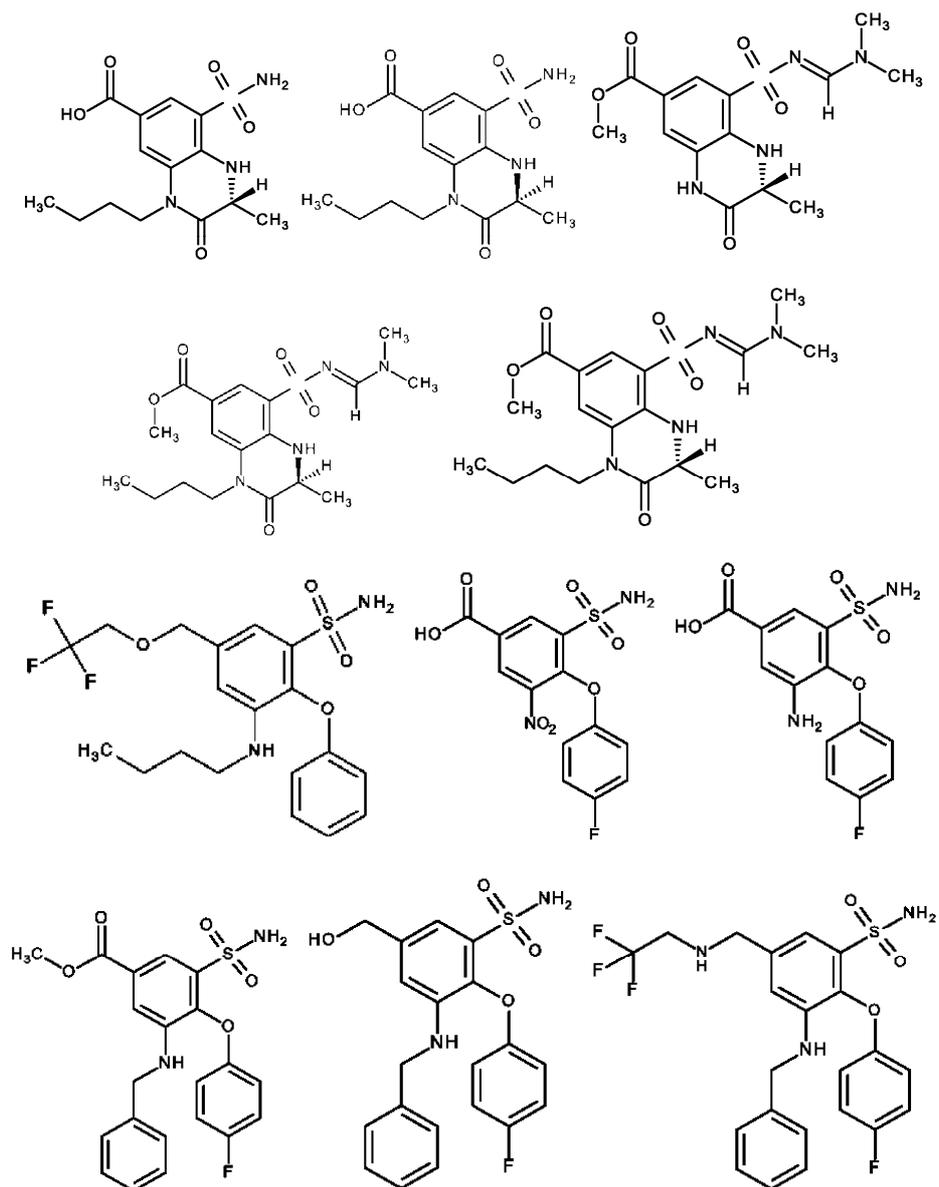


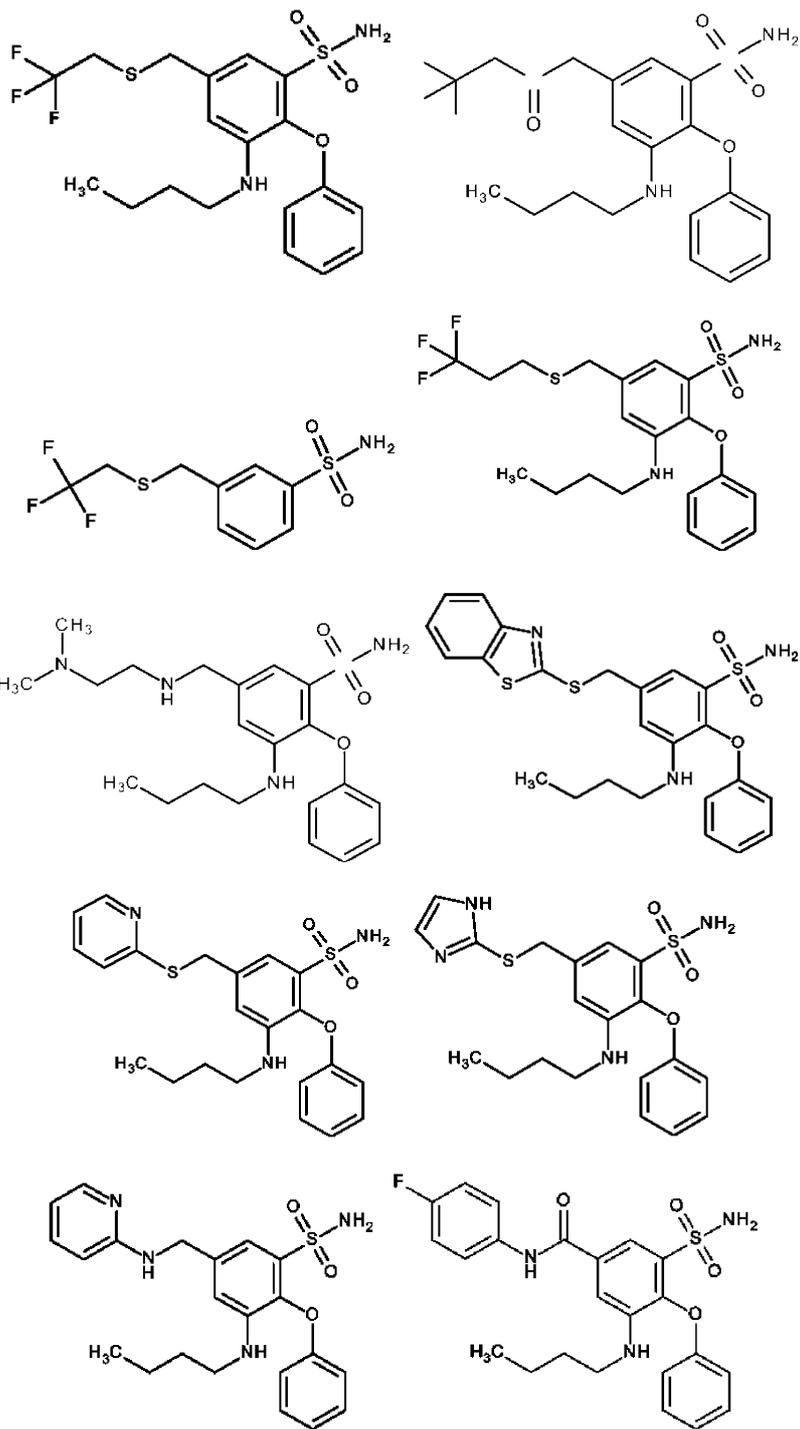


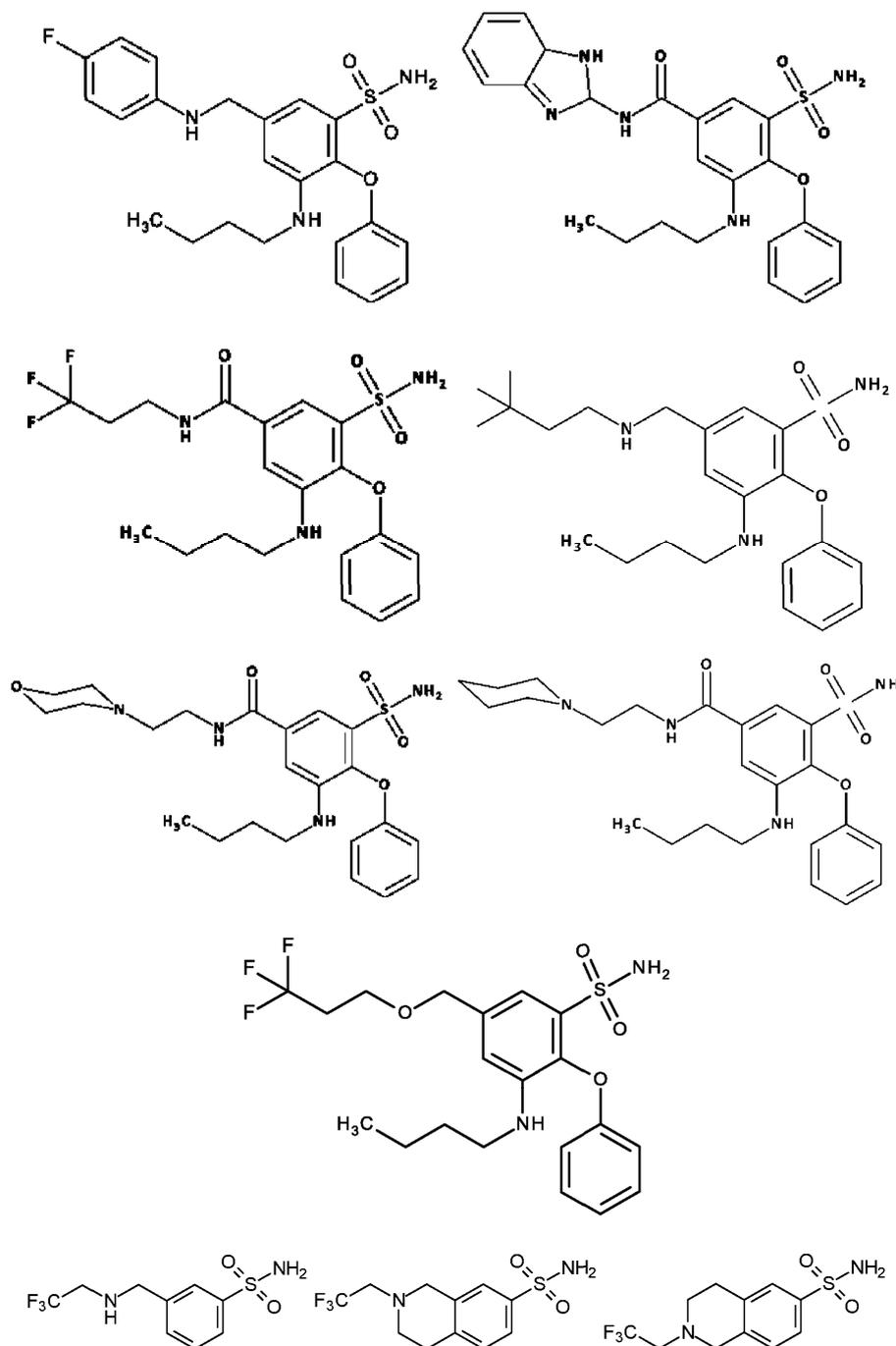




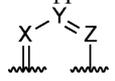




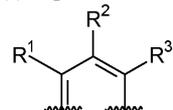




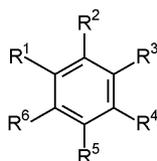
В первом варианте осуществления кольцевой фрагмент



содержащийся в соединении формулы (I), представляет собой



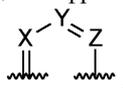
Соответственно, в этом первом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



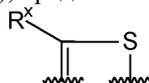
(Ia)

где в формуле (Ia) группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

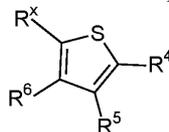
Во втором варианте осуществления кольцевой фрагмент



содержащийся в соединении формулы (I), представляет собой



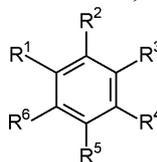
Соответственно, в этом втором варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

где в формуле (Ib) группы и переменные, включая, в частности, R^x , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В третьем варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом третьем варианте осуществления R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, галогена (например, $-Cl$), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, карбоциклила (например, арила, циклоалкила или циклоалкенила) и гетероциклила (например, гетероарила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила), где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})-R^{41}$, арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} .

R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где указанный $C_1-C_6\text{-алкильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинильный}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-$

C₄-алкилен)карбоциклиле, выбран из циклоалкила, циклоалкенила и арила, где гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероциклиле, выбран из гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила и гетероарила, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴², и где дополнительно указанный C₁-C₆-алкил, указанный C₂-C₆-алкенил, указанный C₂-C₆-алкинил, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴³. Более предпочтительно, если R⁴¹ выбран из -(C₀-C₄-алкилен)арила и -(C₀-C₄-алкилен)гетероарила, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴², и где дополнительно алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)ариле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴³. Еще более предпочтительно, если R⁴¹ выбран из -(C₀-C₄-алкилен)арила и -(C₀-C₄-алкилен)гетероарила, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴². Предпочтительным примером арильного фрагмента, содержащегося в указанном -(C₀-C₄-алкилен)ариле, является фенил. Предпочтительным примером гетероарильного фрагмента, содержащегося в указанном -(C₀-C₄-алкилен)гетероариле, является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (где остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), такой как, например, имидазол, тиофенил или пиримидинил. Еще более предпочтительно, если R⁴¹ выбран из фенила и гетероарила, где указанным гетероарилем является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно указанный фенил или указанный гетероарил необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴².

Каждый R⁴² независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁴² независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN.

Каждый R⁴³ независимо выбран из группы, включающей -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, -CF₃, -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁴³ независимо выбран из группы, включающей -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, -CF₃ и -CN.

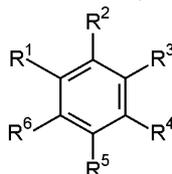
В соответствии с приведенными выше определениями особенно предпочтительно, если R^{4a} выбран из группы, включающей -O-(C₀-C₄-алкилен)арил, -O-(C₀-C₄-алкилен)гетероарил, -S-(C₀-C₄-алкилен)арил, -S-(C₀-C₄-алкилен)гетероарил, -NH-(C₀-C₄-алкилен)арил, -NH-(C₀-C₄-алкилен)гетероарил, -N(C₁-C₄-алкил)-(C₀-C₄-алкилен)арил, -N(C₁-C₄-алкил)-(C₀-C₄-алкилен)гетероарил, арил и гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁴². Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из группы, включающей -O-арил, -O-гетероарил, -S-арил, -S-гетероарил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -N(C₁-C₄-алкил)арил, -N(C₁-C₄-алкил)гетероарил, арил и гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN. Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из группы, включающей -O-фенил, -O-гетероарил, -S-фенил, -S-гетероарил, -NH-фенил, -NH-гетероарил, -N(C₁-C₄-алкил)фенил, -N(C₁-C₄-алкил)гетероарил, фенил и гетероарил, где указанный гетероарил или гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных

выше групп, представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно фенильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, гетероарильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный фенил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -ОН, -О(C₁-C₆-алкил), -О(C₁-C₆-алкилен)-ОН, -О(C₁-C₆-алкилен)-О(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN. Особенно предпочтительным примером R^{4a} является -О-фенил.

В этом третьем варианте осуществления R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -ОН, -О(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил все необязательно замещены одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁵¹. Предпочтительно, если R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил) и -NO₂, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -ОН, -О(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил). Более предпочтительно, если R^{5a} выбран из -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил) и -NO₂. Особенно предпочтительными примерами R^{5a} являются -NH₂, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃ или -NO₂.

Каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -ОН, -О(C₁-C₆-алкил), -О(C₁-C₆-алкилен)-ОН, -О(C₁-C₆-алкилен)-О(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -О-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, -ОН, -О(C₁-C₆-алкил), -О(C₁-C₆-алкилен)-ОН, -О(C₁-C₆-алкилен)-О(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -О-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN.

В четвертом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

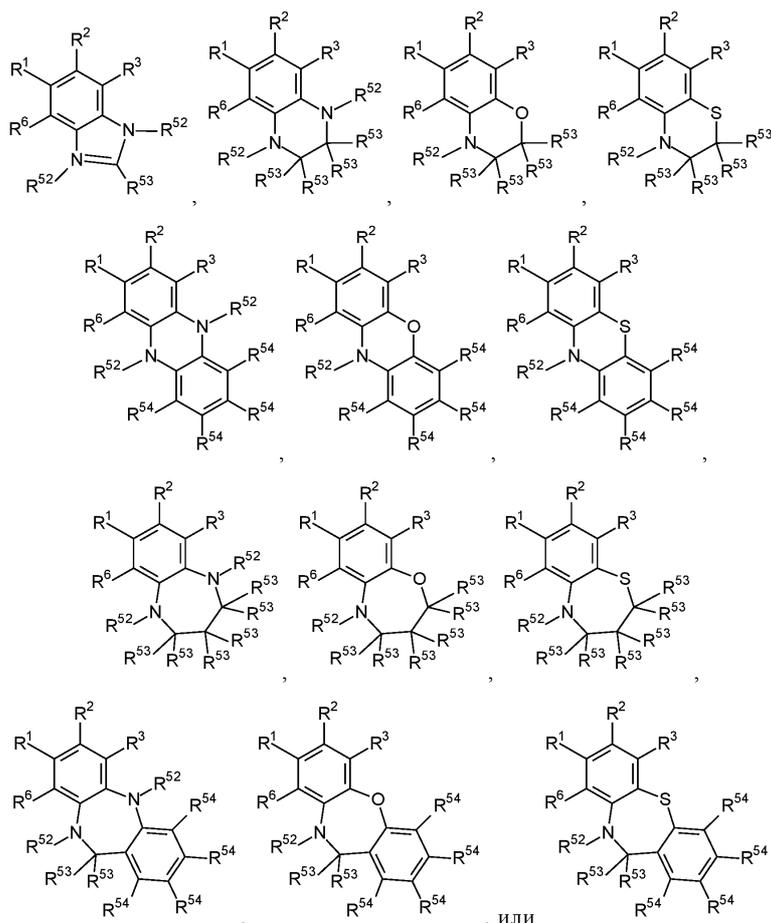
в которой R⁴ и R⁵ связаны вместе с образованием группы -R^{5b}-, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R¹, R², R³ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом четвертом варианте осуществления R⁴ и R⁵ связаны вместе с образованием группы -R^{5b}-. Группа R^{5b} выбрана из -R^{5b1}-R^{5b2}-R^{5b1}-, -N=C(R⁵³)-R^{5b3}-R^{5b1}-, -R^{5b1}-R^{5b3}-C(R⁵³)=N- и -N=C(R⁵³)-R^{5b4}-C(R⁵³)=N-.

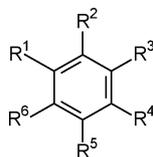
Каждый R^{5b1} независимо выбран из -N(R⁵²)-, -O- и -S-. R^{5b2} выбран из -C(R⁵³)(R⁵³)-, -C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-, -C(R⁵³)=C(R⁵³)-, -C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)=C(R⁵³)- и -C(R⁵³)=C(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)-. R^{5b3} выбран из ковалентной связи, -C(R⁵³)(R⁵³)-, -C(R⁵³)(R⁵³)-C(R⁵³)(R⁵³)- и -C(R⁵³)=C(R⁵³)-. R^{5b4} выбран из ковалентной связи и -C(R⁵³)(R⁵³)-.

Каждый R⁵² независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₄-алкилен)арил и -(C₀-C₄-алкилен)гетероарил. Предпочтительно, если каждый R⁵² независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₄-алкил (например, н-бутил), C₂-C₄-алкенил и C₂-C₄-алкинил (например, -CH₂-C≡CH). Еще более предпочтительно, если каждый R⁵² обозначает водород.

Каждый R⁵³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -ОН, -О(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -О-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил),



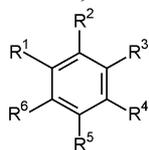
В пятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^{4a} обозначает -О-фенил, в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

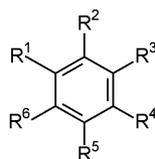
В шестом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-NH_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

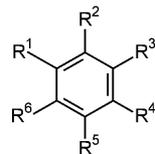
В седьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

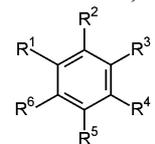
В восьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

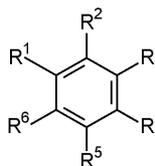
В девятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

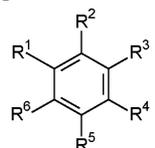
В десятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

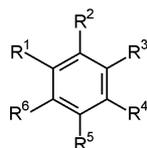
В одиннадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^{4a} обозначает $-\text{O}$ -фенил, в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{5a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

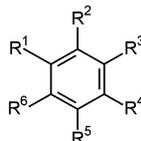
В двенадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

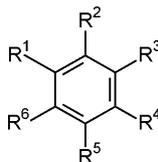
В тринадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

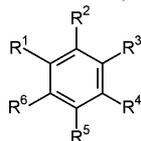
В четырнадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

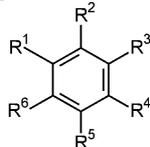
В пятнадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^{4a} обозначает $-\text{O}$ -фенил, в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{5a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В шестнадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

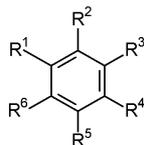


(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные

значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

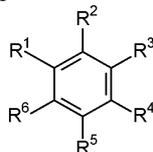
В семнадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

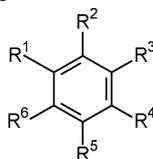
В восемнадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

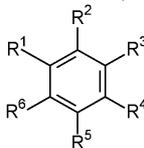
В девятнадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает -О-фенил, в которой R^5 обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

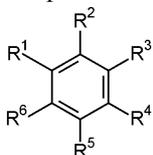
В двадцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^4 обозначает -О-фенил, в которой R^5 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В двадцать первом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

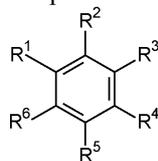


(Ia)

в которой R^4 обозначает -О-фенил, в которой R^5 обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие груп-

пы и переменные, включая, в частности, R^1 , R^2 , R^3 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В двадцать втором варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

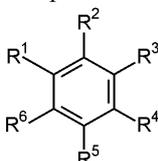


(Ia)

в которой R^1 является таким, как определено ниже, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом двадцать втором варианте осуществления R^1 обозначает $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил})$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкиле})$, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SH}$ и $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, и где дополнительно одно или два звена $-\text{CH}_2-$, включенные в алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкиле})$, каждое необязательно заменено группой, независимо выбранной из $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{-NH}-$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-\text{SO}_2-$. Алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкиле})$, содержит от 1 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода. Предпочтительные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам, включая, в частности, $-\text{COO}-\text{CH}_3$ или $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$. Особенно предпочтительной группой R^1 является $-\text{COO}-\text{CH}_3$.

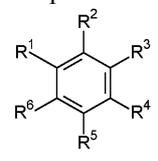
В двадцать третьем варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В двадцать четвертом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



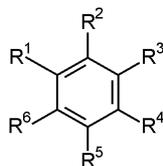
(Ia)

в которой R^1 является таким, как определено ниже, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом двадцать четвертом варианте осуществления R^1 выбран из группы, включающей $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ (например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$), $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ (например, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$), $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ (например, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$), $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, где R^{12} независимо выбран из группы, включающей $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и галоген (например, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$). Предпочтительно, если R^{12} независимо выбран из группы, включающей $-\text{CF}_3$ и $-\text{CN}$; более предпочтительно, если R^{12} обозначает $-\text{CF}_3$. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам. Более предпочтительно, если R^1 обозначает $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})-$

CF₃, и еще более предпочтительно, если R¹ обозначает -CH₂-NH-CH₂-CF₃.

Таким образом, в соответствии с этим двадцать четвертым вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату:



(Ia)

В этом двадцать четвертом варианте осуществления в формуле (Ia) R¹ выбран из группы, включающей -(C₁-C₄-алкилен)-NH-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² (например, -CH₂-NH-CH₂-R¹²), -COO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² (например, -COO-CH₂-R¹²), -O-CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², -CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², -CO-NH-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² (например, -CO-NH-CH₂-R¹²), -CO-N(C₁-C₄-алкил)-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², -NH-CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹² и -N(C₁-C₄-алкил)-CO-(C₁-C₄-алкилен)-R¹², где R¹² независимо выбран из -CF₃, -CN и галогена (например, -F, -Cl, -Br или -I). Предпочтительно, если R¹² независимо выбран из -CF₃ и -CN; более предпочтительно, если R¹² обозначает -CF₃. Конкретные примеры таких групп R¹ включают соответствующие группы R¹, содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам. Особенно предпочтительно, если R¹ обозначает -(C₁-C₄-алкилен)-NH-(C₁-C₄-алкилен)-CF₃, и еще более предпочтительно, если R¹ обозначает -CH₂-NH-CH₂-CF₃.

В двадцать четвертом варианте осуществления R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если R² обозначает водород или C₁-C₄-алкил. Еще более предпочтительно, если R² обозначает водород.

В двадцать четвертом варианте осуществления R³ выбран из группы, включающей -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N=(C₁-C₆-алкилиден) и -SO₂-галоген, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C₁-C₆-алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C₁-C₆-алкилидене), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если R³ выбран из -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₄-алкил), -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил) и -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C₁-C₄-алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилидене), каждый необязательно замещен одной или более группами (предпочтительно одной группой), независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил). Более предпочтительно, если R³ выбран из -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₄-алкил), -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил) и -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C₁-C₄-алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилидене), каждый необязательно замещен одной группой, выбранной из -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкил) и -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил). Еще более предпочтительно, если R³ выбран из -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₄-алкил), -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), -SO₂-NH-(C₁-C₄-алкилен)-NH₂, -SO₂-NH-(C₁-C₄-алкилен)-NH(C₁-C₄-алкил), -SO₂-NH-(C₁-C₄-алкилен)-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден)-NH₂, -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден)-NH(C₁-C₄-алкил) и -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден)-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил). Еще более предпочтительно, если R³ выбран из -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃, -SO₂-N(CH₃)₂, -SO₂-NH-(C₁-C₄-алкилен)-NH₂, -SO₂-NH-(C₁-C₄-алкилен)-NH-CH₃, -SO₂-NH-(C₁-C₄-алкилен)-N(CH₃)₂ (например, -SO₂-NH-CH₂CH₂-N(CH₃)₂), -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден)-NH₂, -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден)-NH-CH₃ и -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден)-N(CH₃)₂ (например, -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂). Еще более предпочтительно, если R³ обозначает -SO₂-NH₂.

В двадцать четвертом варианте осуществления R⁴ выбран из -O-R⁴¹, -S-R⁴¹, -NH-R⁴¹, -N(C₁-C₆-алкил)-R⁴¹, галогена (например, -Cl), водорода, карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоцик-

лил и указанный гетероцикллил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительно, если R^4 выбран из группы, включающей $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, галоген, карбоцикллил и гетероцикллил, где указанный карбоцикллил и указанный гетероцикллил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Более предпочтительно, если R^4 выбран из группы, включающей $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, карбоцикллил (например, арил, циклоалкил или циклоалкенил) и гетероцикллил (например, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил), где указанный карбоцикллил и указанный гетероцикллил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Еще более предпочтительно, если R выбран из группы, включающей $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})-R^{41}$, арил и гетероарил, где указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} .

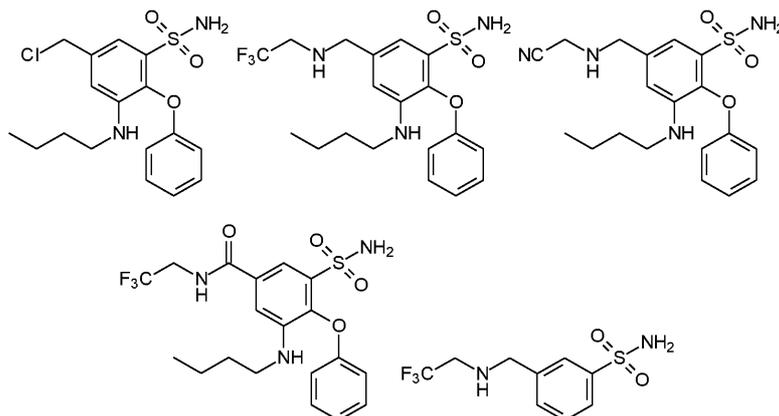
В двадцать четвертом варианте осуществления R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллил}$, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллил}$, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоцикллильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллиле}$, и гетероцикллильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллиле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где указанный $C_1-C_6\text{-алкильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинильный}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллиле}$, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллиле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллил}$, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллил}$, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоцикллильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллиле}$, выбран из группы, включающей циклоалкил, циклоалкенил и арил, где гетероцикллильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллиле}$, выбран из группы, включающей гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, где карбоцикллильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллиле}$, и гетероцикллильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллиле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно указанный $C_1-C_6\text{-алкил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинил}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикллиле}$, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикллиле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{арил}$ и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероарил}$, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{ариле}$, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероариле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{ариле}$, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероариле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{арил}$ и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероарил}$, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{ариле}$, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероариле}$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительным примером арильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{ариле}$, является фенил. Предпочтительным примером гетероарильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{гетероариле}$, является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (где остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), такой как, например, имидазол, тиофенил или пиримидинил. Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из фенила и гетероарила, где указанным гетероариллом является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно указанный фенил или указанный гетероарил необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} .

В двадцать четвертом варианте осуществления каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$, $C_2-C_6\text{-алкинил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-COOH$, $-COO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$ и $-CN$.

В двадцать четвертом варианте осуществления каждый R^{43} независимо выбран из группы, включающей $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$

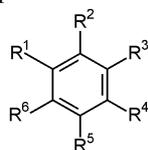
O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если R⁶ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если R⁶ обозначает водород или C₁-C₄-алкил. Еще более предпочтительно, если R⁶ обозначает водород.

В соответствии с двадцать четвертым вариантом осуществления соединением формулы (Ia) может являться, в частности, соединение любой из следующих формул или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (Ia), определенному в двадцать четвертом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Кроме того, настоящее изобретение относится к указанному соединению формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС (предпочтительно заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС1), включая, в частности, любые конкретные заболевания/нарушения, указанные в настоящем описании. Настоящее изобретение также относится к применению указанного соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС (предпочтительно заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС1), включая, в частности, любые конкретные заболевания/нарушения, указанные в настоящем описании. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС (предпочтительно заболевания или нарушения, в котором участвует или НКСС1), включая, в частности, любые конкретные заболевания/нарушения, указанные в настоящем описании, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) соединения формулы (Ia), определенного в двадцать четвертом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ в комбинации с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем. Следует понимать, что в соответствии с этим способом соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или фармацевтическую композицию необходимо вводить в терапевтически эффективном количестве.

В двадцать пятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



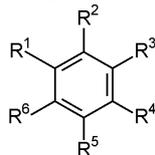
(Ia)

в которой R является таким, как определено ниже, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочти-

тельные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом двадцать пятом варианте осуществления R^1 обозначает $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-S\text{-гетероцикл}$, предпочтительно $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-S\text{-гетероарил}$ (такой как, например, $-CH_2-S\text{-гетероарил}$), где гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-S\text{-гетероцикле}$, или гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-S\text{-гетероариле}$ или в указанном $-CH_2-S\text{-гетероариле}$, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_2-C_6\text{-алкенила}$, $C_2-C_6\text{-алкинила}$, галогена, $C_1-C_6\text{-галогеналкила}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})(R^{11})$, $-O(R^{11})$, $-S(R^{11})$, $-SO_3H$, карбоциклила и гетероциклила. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

В двадцать шестом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

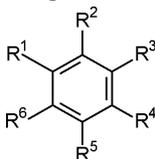


(Ia)

в которой R^1 является таким, как определено ниже, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом двадцать шестом варианте осуществления R^1 обозначает $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-O-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикл}$, предпочтительно $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-O-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{фенил}$ (такой как, например, $-CH_2-O\text{-фенил}$ или $-CH_2-O-CH_2\text{-фенил}$), где карбоциклический фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-O-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{карбоцикле}$, или фенильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-O-(C_0-C_4\text{-алкилен})\text{фениле}$ (или в указанном $-CH_2-O\text{-фениле}$ или $-CH_2-O-CH_2\text{-фениле}$), необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_2-C_6\text{-алкенила}$, $C_2-C_6\text{-алкинила}$, галогена, $C_1-C_6\text{-галогеналкила}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})(R^{11})$, $-O(R^{11})$, $-S(R^{11})$, $-SO_3H$, карбоциклила и гетероциклила. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

В двадцать седьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

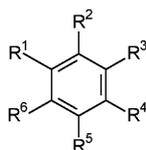


(Ia)

в которой R^1 является таким, как определено ниже, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом двадцать седьмом варианте осуществления R^1 обозначает $-(C_1-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикл}$, предпочтительно $-CH_2\text{-гетероцикл}$, где гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_1-C_4\text{-алкилен})\text{гетероцикле}$ или в указанном $-CH_2\text{-гетероцикле}$, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_2-C_6\text{-алкенила}$, $C_2-C_6\text{-алкинила}$, галогена, $C_1-C_6\text{-галогеналкила}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})(R^{11})$, $-O(R^{11})$, $-S(R^{11})$, $-SO_3H$, карбоциклила и гетероциклила. Гетероциклическим фрагментом может являться, например, гетероциклоалкил (такой как, например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил), гетероциклоалкенил (такой как, например, тетрагидропиридинил) или гетероарил. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

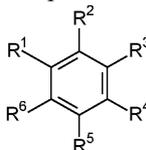
В двадцать восьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

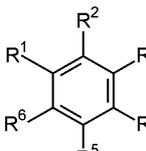
В двадцать девятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

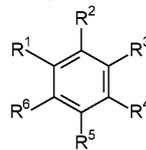
В тридцатом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

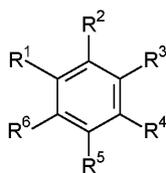
В тридцать первом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

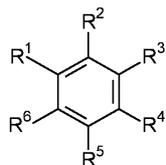
В тридцать втором варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

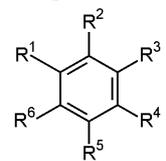
В тридцать третьем варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

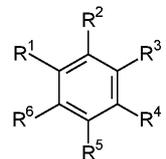
В тридцать четвертом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COO}-\text{CH}_3$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^a обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

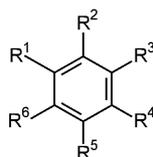
В тридцать пятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COO}-\text{CH}_3$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

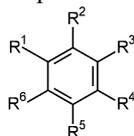
В тридцать шестом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COO}-\text{CH}_3$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

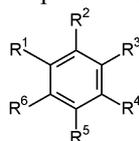
В тридцать седьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COO}-\text{CH}_3$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

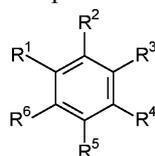
В тридцать восьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COO}-\text{CH}_3$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

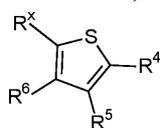
В тридцать девятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ia)

в которой R^1 обозначает $-\text{COO}-\text{CH}_3$, в которой R^3 обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , в которой R^{5a} обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^2 , R^{4a} и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В сороковом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^4 обозначает группу R^{4a} , в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^X и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же пред-

почтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В этом сороковом варианте осуществления R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, галогена (например, $-Cl$), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, галогена, карбоциклила (например, арила, циклоалкила или циклоалкенила) и гетероциклила (например, гетероарила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила), где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})-R^{41}$, галогена, арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})-R^{41}$ и галогена. Еще более предпочтительно, если R^{4a} обозначает $-O-R^{41}$ или галоген.

R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где указанный $C_1-C_6\text{-алкильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинильный}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, выбран из группы, включающей циклоалкил, циклоалкенил и арил, где гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, выбран из группы, включающей гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно указанный $C_1-C_6\text{-алкил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинил}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительным примером арильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, является фенил. Предпочтительным примером гетероарильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (где остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), такой как, например, имидазол, тиофенил или пиримидинил. Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей фенил и гетероарил, где указанным гетероарилом является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно указанный фенил или указанный гетероарил необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} .

Каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$, $C_2-C_6\text{-алкинил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-COOH$, $-COO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$,

галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN.

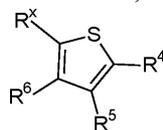
Каждый R⁴³ независимо выбран из группы, включающей -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, -CF₃, -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁴³ независимо выбран из группы, включающей -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, -CF₃ и -CN.

В соответствии с приведенными выше определениями особенно предпочтительно, если R^{4a} обозначает -O-арил или галоген, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном -O-ариле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN. Еще более предпочтительно, если R^{4a} обозначает -O-фенил или галоген (такой как, в частности, -Cl), где фенольный фрагмент, содержащийся в указанном -O-фениле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN.

В этом сороковом варианте осуществления R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил все необязательно замещены одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁵¹. Предпочтительно, если R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил). Более предпочтительно, если R^{5a} выбран из -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород. Особенно предпочтительными примерами R^{5a} являются -NH₂, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃, -NO₂ или водород.

Каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN.

В сорок первом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

где в формуле (Ib) группы и переменные обладают следующими значениями.

В этом сорок первом варианте осуществления R^x выбран из -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₄-алкил), -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил) и -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилиден), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C₁-C₄-алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкиле), и алкилиденовый фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C₁-C₄-алкилидене), каждый необязательно замещен одной группой, выбранной из -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкил) и -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил). Предпочтительно, если R^x выбран из -COOH, -COOCH₃, -SO₂-NH₂ и -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂.

В этом сорок первом варианте осуществления R^{4a} обозначает группу R^{4a}.

R^{4a} выбран из -O-R⁴¹, -S-R⁴¹, -NH-R⁴¹, -N(C₁-C₆-алкил)-R⁴¹, галогена (например, -Cl), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен

одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-R^{41}$, галогена, карбоциклила (например, арила, циклоалкила или циклоалкенила) и гетероциклила (например, гетероарила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила), где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})-R^{41}$, галогена, арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из $-O-R^{41}$, $-S-R^{41}$, $-NH-R^{41}$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})-R^{41}$ и галогена. Еще более предпочтительно, если R^{4a} обозначает $-O-R^{41}$ или галоген.

R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где указанный $C_1-C_6\text{-алкильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенильный}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинильный}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, выбран из группы, включающей циклоалкил, циклоалкенил и арил, где гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, выбран из группы, включающей гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно указанный $C_1-C_6\text{-алкил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинил}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительным примером арильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, является фенил. Предпочтительным примером гетероарильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (где остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), такой как, например, имидазол, тиофенил или пиримидинил. Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей фенил и гетероарил, где указанным гетероарилом является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно указанный фенил или указанный гетероарил необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} .

Каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$, $C_2-C_6\text{-алкинил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-COOH$, $-COO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$ и $-CN$.

Каждый R^{43} независимо выбран из группы, включающей $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-COOH$, $-COO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-$

C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁴³ независимо выбран из группы, включающей -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, -CF₃ и -CN.

В соответствии с приведенными выше определениями особенно предпочтительно, если R^{4a} обозначает -О-арил или галоген, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном -О-ариле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN. Еще более предпочтительно, если R^{4a} обозначает -О-фенил или галоген (такой как, в частности, -Cl), где фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -О-фениле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галогена, C₁-C₆-галогеналкила и -CN.

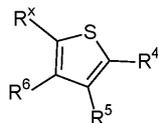
В этом сорок первом варианте осуществления R⁵ обозначает группу R^{5a}.

R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил все необязательно замещены одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R⁵¹. Предпочтительно, если R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -NH(C₁-C₆-алкиле), и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкиле), каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -SH и -S(C₁-C₆-алкил). Более предпочтительно, если R^{5a} выбран из группы, включающей -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NO₂ и водород. Особенно предпочтительными примерами R^{5a} являются -NH₂, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₃, -NO₂ или водород.

Каждый R независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если каждый R⁵¹ независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN.

R⁶ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C₁-C₆-алкил), -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -O-CO-(C₁-C₆-алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁-C₆-алкил), -CO-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-CO-(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)-CO-(C₁-C₆-алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂-N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -NH-SO₂-(C₁-C₆-алкил) и -N(C₁-C₆-алкил)-SO₂-(C₁-C₆-алкил). Предпочтительно, если R⁶ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, -OH, -O(C₁-C₆-алкил), -O(C₁-C₆-алкилен)-OH, -O(C₁-C₆-алкилен)-O(C₁-C₆-алкил), -SH, -S(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), галоген, C₁-C₆-галогеналкил, -O-(C₁-C₆-галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если R⁶ обозначает водород или C₁-C₄-алкил. Еще более предпочтительно, если R⁶ обозначает водород.

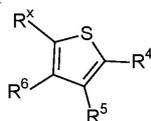
В сорок втором варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x выбран из группы, включающей -COOH, -COOCH₃, -SO₂-NH₂ и -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R⁴, R⁵ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

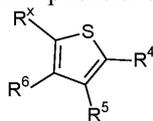
В сорок третьем варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{COOH}$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

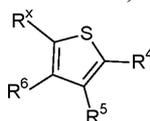
В сорок четвертом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{COOCH}_3$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

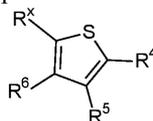
В сорок пятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

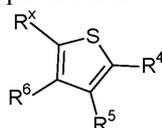
В сорок шестом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

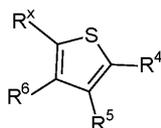
В сорок седьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^4 обозначает $-\text{O}$ -фенил, где фенильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{O}$ -фениле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинила, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})\text{-OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила и $-\text{CN}$; и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^x , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

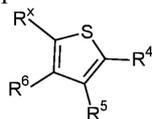
В сорок восьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^4 обозначает галоген (такой как, в частности, $-Cl$), и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^x , R^5 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

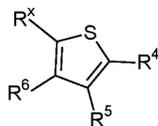
В сорок девятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-COOH$, в которой R^5 обозначает $-NH_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

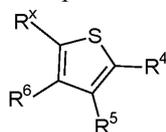
В пятидесятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-COOCH_3$, в которой R^5 обозначает $-NH_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

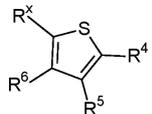
В пятьдесят первом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-SO_2-NH_2$, в которой R^5 обозначает $-NH_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

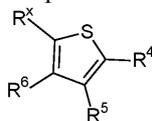
В пятьдесят втором варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-SO_2-N=CH-N(CH_3)_2$, в которой R^5 обозначает $-NH_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

В пятьдесят третьем варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

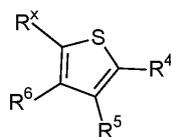


(Ib)

в которой R^x обозначает $-COOH$, в которой R^5 обозначает $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же

предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

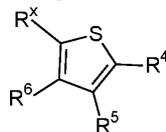
В пятьдесят четвертом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{COOCH}_3$, в которой R^5 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

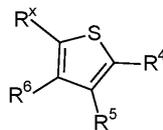
В пятьдесят пятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, в которой R^5 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

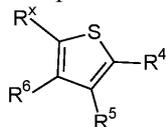
В пятьдесят шестом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^5 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

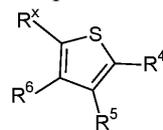
В пятьдесят седьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{COOH}$, в которой R^5 обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

В пятьдесят восьмом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:

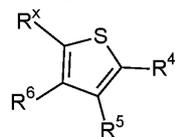


(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{COOCH}_3$, в которой R^5 обозначает $-\text{NO}_2$, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

В пятьдесят девятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение сле-

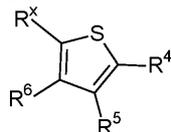
дующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает -SO₂-NH₂, в которой R⁵ обозначает -NO₂, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R⁴ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

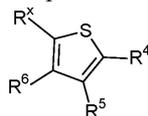
В шестидесятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, в которой R⁵ обозначает -NO₂, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R⁴ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

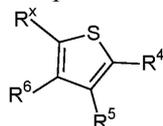
В шестидесятом первом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает -COOH, в которой R⁵ обозначает водород, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R⁴ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

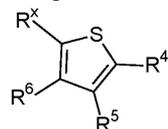
В шестидесятом втором варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает -COOCH₃, в которой R⁵ обозначает водород, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R⁴ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

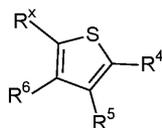
В шестидесятом третьем варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает -SO₂-NH₂, в которой R⁵ обозначает водород, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R⁴ и R⁶, имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

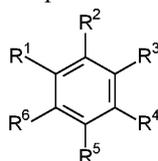
В шестидесятом четвертом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



(Ib)

в которой R^x обозначает $-\text{SO}_2\text{-N}=\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$, в которой R^5 обозначает водород, и где в формуле (Ib) другие группы и переменные, включая, в частности, R^4 и R^6 , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные в сорок первом варианте осуществления.

В шестьдесят пятом варианте осуществления соединением формулы (I) является соединение следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



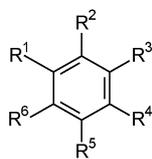
(Ia)

в которой R^1 и R^6 связаны вместе с образованием группы $-\text{R}^{16}$, в которой R^4 обозначает группу R^{4a} и в которой R^{4a} обозначает водород, в которой R^5 обозначает группу R^{5a} , и где в формуле (Ia) другие группы и переменные, включая, в частности, R^{16} , R^2 , R^3 и R^{5a} , имеют такие же значения, включая такие же предпочтительные значения, как описанные и определенные выше в настоящем изобретении для соединения формулы (I).

В каждом из вариантов осуществления, описанных выше в настоящем изобретении, соответствующее соединение можно использовать в качестве лекарственного средства, предпочтительно для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС (предпочтительно НКСС1), включая применение для лечения или предупреждения любых соответствующих конкретных заболеваний/нарушений, указанных в настоящей заявке. Особенно предпочтительно, если соответствующее соединение применяют для лечения или предупреждения гипергидроза.

Настоящее изобретение также относится к новым соединениям. В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), описанному и определенному в настоящем изобретении, включая любые примеры и варианты осуществления соединения формулы (I), описанные в настоящем описании, или к его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату. Настоящее изобретение также относится к любому такому соединению, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства, и к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват в комбинации с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем.

В частности, настоящее изобретение относится к соединению следующей формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату (и, кроме того, настоящее изобретение также относится к указанному соединению, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства, и к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель):



(Ia)

В формуле (Ia) R^1 выбран из группы, включающей $-\text{COOH}$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{COO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоциклл}$, $-\text{COO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероциклл}$, $-\text{O-CHO}$, $-\text{O-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{O-CO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоциклл}$, $-\text{O-CO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероциклл}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{CO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоциклл}$, $-\text{CO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероциклл}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-N}(\text{R}^{11})-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{CO-N}(\text{R}^{11})-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоциклл}$, $-\text{CO-N}(\text{R}^{11})-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероциклл}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CHO}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоциклл}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CO}-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероциклл}$, $\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{карбоциклл}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_{15}\text{-алкилен})\text{гетероциклл}$, $\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкенил}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкенилен})\text{карбоциклл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкенилен})\text{гетероциклл}$, $\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкинил}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкинилен})\text{карбоциклл}$ и $-(\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкинилен})\text{гетероциклл}$,

где алкильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкениленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, указанный $\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-алкил}$, указанный $\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкенил}$ и указанный $\text{C}_2\text{-C}_{15}\text{-алкинил}$ каждый необязательно

замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, $-\text{O}(\text{R}^{11})$, $-\text{S}(\text{R}^{11})$ и $-\text{SO}_3\text{H}$,

где одно или более звеньев $-\text{CH}_2-$, включенных в алкильный фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкениленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в алкиниленовый фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, в указанный C_1 - C_{15} -алкил, в указанный C_2 - C_{15} -алкенил или в указанный C_2 - C_{15} -алкинил, каждое необязательно заменено группой, независимо выбранной из $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{11})-$ и $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{SO}_2-$,

и где дополнительно карбоциклический фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, и гетероциклический фрагмент, содержащийся в любой из указанных выше групп, каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, $-\text{O}(\text{R}^{11})$, $-\text{S}(\text{R}^{11})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, карбоциклила и гетероциклила.

Каждый R^{11} независимо обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил. Предпочтительно, если каждый R^{11} независимо обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил (например, метил или этил).

R^1 может обозначать, например, любую из конкретных групп R^1 , содержащиеся в любом из соединений, описанных в разделе, посвященном примерам.

В частности, R^1 может обозначать, например, $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкил})$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкиле})$, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SH}$ и $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})$, и где дополнительно одно или два звена $-\text{CH}_2-$, включенные в алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкиле})$, каждое необязательно заменено группой, независимо выбранной из $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ и $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-\text{SO}_2-$. Алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{15}\text{-алкиле})$, содержит от 1 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода. Предпочтительные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам (включая, например, $-\text{COO}-\text{CH}_3$ или $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$; предпочтительно $-\text{COO}-\text{CH}_3$).

Другим предпочтительным примером R^1 является $-\text{COOH}$.

Другими предпочтительными примерами R^1 являются $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ (такой как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$), $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ (например, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$), $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$ (например, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$), $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, или $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{R}^{12}$, где R^{12} независимо выбран из $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и галогена (например, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$); предпочтительно, если R^{12} независимо выбран из $-\text{CF}_3$ и $-\text{CN}$; более предпочтительно, если R^{12} обозначает $-\text{CF}_3$. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам. Особенно предпочтительным примером R^1 является $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{CF}_3$ и еще более предпочтительным примером является $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$.

Другим примером R^1 является $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{S}$ -гетероциклил, предпочтительно $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{S}$ -гетероарил (такой как, например, $-\text{CH}_2-\text{S}$ -гетероарил), где гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{S}$ -гетероциклиле, или гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{S}$ -гетероариле или в указанном $-\text{CH}_2-\text{S}$ -гетероариле, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, $-\text{O}(\text{R}^{11})$, $-\text{S}(\text{R}^{11})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, карбоциклила и гетероциклила. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

Другим примером R^1 является $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{-алкилен})$ карбоциклил, предпочтительно $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{-алкилен})$ фенил (такой как, например, $-\text{CH}_2-\text{O}$ -фенил или $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенил), где карбоциклический фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, или фенильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{-алкилен})$ фениле (или в указанном $-\text{CH}_2-\text{O}$ -фениле или $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -фениле), необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, $-\text{O}(\text{R}^{11})$, $-\text{S}(\text{R}^{11})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, карбоциклила и гетероциклила. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

Другим примером R^1 является $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})$ гетероциклил, предпочтительно $-\text{CH}_2$ -гетероциклил, где гетероциклический фрагмент, содержащийся в указанном $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле или в указанном $-\text{CH}_2$ -гетероциклиле, необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, $-\text{O}(\text{R}^{11})$, $-\text{S}(\text{R}^{11})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, карбоциклила и гетероциклила. Гете-

роцикльным фрагментом может являться, например, гетероциклоалкил (такой как, например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил), гетероциклоалкенил (такой как, например, тетрагидропиридинил) или гетероарил. Конкретные примеры таких групп R^1 включают соответствующие группы R^1 , содержащиеся в соединениях, описанных в разделе, посвященном примерам.

R^2 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -O(C_1 - C_6 -алкилен)-OH, -O(C_1 - C_6 -алкилен)-O(C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, -O(C_1 - C_6 -галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C_1 - C_6 -алкил), -COOH, -COO-(C_1 - C_6 -алкил), -O-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C_1 - C_6 -алкил), -CO-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-SO₂-(C_1 - C_6 -алкил) и -N(C_1 - C_6 -алкил)-SO₂-(C_1 - C_6 -алкил). Предпочтительно, если R^2 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -O(C_1 - C_6 -алкилен)-OH, -O(C_1 - C_6 -алкилен)-O(C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, -O-(C_1 - C_6 -галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если R^2 обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил. Еще более предпочтительно, если R^2 обозначает водород.

R^3 выбран из группы, включающей -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-N=(C_1 - C_6 -алкилиден) и -SO₂-галоген, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C_1 - C_6 -алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C_1 - C_6 -алкилидене), каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -SH и -S(C_1 - C_6 -алкил). Предпочтительно, если R^3 выбран из группы, включающей -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил) и -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилидене), каждый необязательно замещен одной или более группами (предпочтительно одной группой), независимо выбранными из галогена, -CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -SH и -S(C_1 - C_6 -алкил). Более предпочтительно, если R^3 выбран из -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил) и -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилидене), каждый необязательно замещен одной группой, выбранной из -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкил) и -N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил). Еще более предпочтительно, если R^3 выбран из группы, включающей -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-NH-(C_1 - C_4 -алкилен)-NH₂, -SO₂-NH-(C_1 - C_4 -алкилен)-NH(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-NH-(C_1 - C_4 -алкилен)-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден)-NH₂, -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден)-NH(C_1 - C_4 -алкил). Еще более предпочтительно, если R^3 выбран из группы, включающей -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃, -SO₂-N(CH₃)₂, -SO₂-NH-(C_1 - C_4 -алкилен)-NH₂, -SO₂-NH-(C_1 - C_4 -алкилен)-NH-CH₃, -SO₂-NH-(C_1 - C_4 -алкилен)-N(CH₃)₂ (например, -SO₂-NH-CH₂CH₂-N(CH₃)₂), -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден)-NH₂, -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден)-NH-CH₃ и -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден)-N(CH₃)₂ (например, -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂). Особенно предпочтительным примером R^3 является -SO₂-NH₂. Другим особенно предпочтительным примером R^3 является -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂.

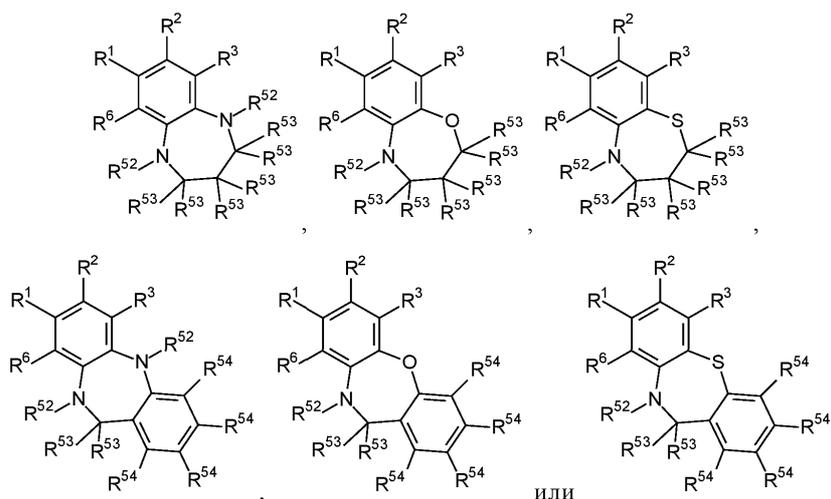
R^4 и R^5 связаны вместе с образованием группы - R^{5b} .

R^{5b} выбран из - R^{5b1} - R^{5b2} - R^{5b1} -, -N=C(R^{53})- R^{5b3} - R^{5b1} -, - R^{5b1} - R^{5b3} -C(R^{53})=N- и -N=C(R^{53})- R^{5b4} -C(R^{53})=N-. Каждый R^{5b1} независимо выбран из группы, включающей -N(R^{52})-, -O- и -S-.

R^{5b2} выбран из -C(R^{53})(R^{53})-, -C(R^{53})(R^{53})-C(R^{53})(R^{53})-, -C(R^{53})=C(R^{53})-, -C(R^{53})(R^{53})-C(R^{53})=C(R^{53})- и -C(R^{53})=C(R^{53})-C(R^{53})(R^{53})-. R^{5b3} выбран из ковалентной связи, -C(R^{53})(R^{53})-, -C(R^{53})(R^{53})-C(R^{53})(R^{53})- и -C(R^{53})=C(R^{53})-. R^{5b4} выбран из ковалентной связи и -C(R^{53})(R^{53})-.

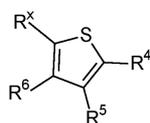
Каждый R^{52} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, -(C_0 - C_4 -алкилен)арил и -(C_0 - C_4 -алкилен)гетероарил. Предпочтительно, если каждый R^{52} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_4 -алкил (например, н-бутил), C_2 - C_4 -алкенил и C_2 - C_4 -алкинил (например, -CH₂-C=CH). Еще более предпочтительно, если каждый R^{52} обозначает водород.

Каждый R^{53} независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, -OH, -O(C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, -O-(C_1 - C_6 -галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO-(C_1 - C_6 -алкил), -COOH, -COO-(C_1 - C_6 -алкил), -O-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -CO-NH₂, -CO-NH(C_1 - C_6 -алкил), -CO-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-SO₂-(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)-SO₂-(C_1 - C_6 -алкил), -(C_0 - C_4 -алкилен)арил и -(C_0 - C_4 -алкилен)гетероарил, и любые две группы R^{53} , которые присоединены к одному и тому же атому углерода, также могут вместе образовывать группу =O, и любые две группы R^{53} , которые присоединены к соседним атомам углерода, соединенным двойной связью, также могут быть связаны вместе с образованием группы -C(R^{54})=C(R^{54})-C(R^{54})=C(R^{54})-. Предпочтительно, если каждый R



R^6 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, -ОН, - O (C_1 - C_6 -алкил), - O (C_1 - C_6 -алкилен)-ОН, - O (C_1 - C_6 -алкилен)- O (C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, - O (C_1 - C_6 -галогеналкил), -CN, -NO₂, -CHO, -CO(C_1 - C_6 -алкил), -COOH, -COO(C_1 - C_6 -алкил), -O-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -CO-NH(C_1 - C_6 -алкил), -CO-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)-CO-(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), -NH-SO₂(C_1 - C_6 -алкил) и -N(C_1 - C_6 -алкил)-SO₂(C_1 - C_6 -алкил). Предпочтительно, если R^6 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, -ОН, - O (C_1 - C_6 -алкил), - O (C_1 - C_6 -алкилен)-ОН, - O (C_1 - C_6 -алкилен)- O (C_1 - C_6 -алкил), -SH, -S(C_1 - C_6 -алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкил), -N(C_1 - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, - O (C_1 - C_6 -галогеналкил) и -CN. Более предпочтительно, если R^6 обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил. Еще более предпочтительно, если R^6 обозначает водород.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению следующей формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату (и настоящее изобретение также относится к указанному соединению, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства, и к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель):



(Ib)

В формуле (Ib) R^x выбран из группы, включающей -COOH, -COO(C_1 - C_6 -алкил), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкил), -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил) и -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилиден), где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-NH(C_1 - C_4 -алкиле), один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном -SO₂-N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкиле), и алкилиденный фрагмент, содержащийся в указанном -SO₂-N=(C_1 - C_4 -алкилидене), каждый необязательно замещен одной группой, выбранной из -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкил) и -N(C_1 - C_4 -алкил)(C_1 - C_4 -алкил). Предпочтительно, если R^x выбран из группы, включающей -COOH, -COOCH₃, -SO₂-NH₂ и -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂.

R^4 обозначает группу R^{4a} , и R^5 обозначает группу R^{5a} .

R^{4a} выбран из - O - R^{41} , -S- R^{41} , -NH- R^{41} , -N(C_1 - C_6 -алкил)- R^{41} , галогена (например, -Cl), карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Предпочтительно, если R^{4a} выбран из - O - R^{41} , -S- R^{41} , -NH- R^{41} , -N(C_1 - C_6 -алкил)- R^{41} , галогена, карбоциклила (например, арила, циклоалкила или циклоалкенила) и гетероциклила (например, гетероарила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкенила), где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Более предпочтительно, если R^{4a} выбран из - O - R^{41} , -S- R^{41} , -NH- R^{41} , -N(C_1 - C_4 -алкил)- R^{41} , галогена, арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} . Еще более предпочтительно, если R^{4a} выбран из - O - R^{41} , -S- R^{41} , -NH- R^{41} , -N(C_1 - C_4 -алкил)- R^{41} и галогена. Еще более предпочтительно, если R^{4a} обозначает - O - R^{41} или галоген.

R^{41} выбран из группы, включающей -(C_0 - C_4 -алкилен)карбоциклил, -(C_0 - C_4 -алкилен)гетероциклил, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C_0 - C_4 -алкилен)карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном -(C_0 - C_4 -алкилен)гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более группами R^{42} , и где указанный C_1 - C_6 -алкильный, указанный C_2 - C_6 -алкенильный, указанный C_2 - C_6 -алкинильный, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном -(C_0 - C_4 -алкилен)карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в

указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более группами R^{43} . Предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоцикл, $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероцикл, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$ и $C_2-C_6\text{-алкинил}$, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, выбран из группы, включающей циклоалкил, циклоалкенил и арил, где гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, выбран из группы, включающей гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил, где карбоциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и гетероциклильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно указанный $C_1-C_6\text{-алкил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкенил}$, указанный $C_2-C_6\text{-алкинил}$, алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ карбоциклиле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероциклиле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} , и где дополнительно алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и алкиленовый фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{43} . Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из группы, включающей $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ арил и $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероарил, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, и гетероарильный фрагмент, содержащийся в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} . Предпочтительным примером арильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ ариле, является фенил. Предпочтительным примером гетероарильного фрагмента, содержащегося в указанном $-(C_0-C_4\text{-алкилен})$ гетероариле, является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (где остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), такой как, например, имидазолил, тиофенил или пиримидинил. Еще более предпочтительно, если R^{41} выбран из фенила и гетероарила, где указанным гетероарилем является 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (остальными кольцевыми атомами моноциклического гетероарила являются атомы углерода), и где дополнительно указанный фенил или указанный гетероарил необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами R^{42} .

Каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_2-C_6\text{-алкенил}$, $C_2-C_6\text{-алкинил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-COOH$, $-COO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SO_2-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-SO_2-(C_1-C_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если каждый R^{42} независимо выбран из группы, включающей $C_1-C_6\text{-алкил}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $C_1-C_6\text{-галогеналкил}$, $-O(C_1-C_6\text{-галогеналкил})$ и $-CN$.

Каждый R^{43} независимо выбран из группы, включающей $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-COOH$, $-COO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-CO-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})-CO-(C_1-C_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если каждый R^{43} независимо выбран из группы, включающей $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галоген, $-CF_3$ и $-CN$.

В соответствии с приведенными выше определениями особенно предпочтительно, если R^{4a} обозначает $-O$ -арил или галоген, где арильный фрагмент, содержащийся в указанном $-O$ -ариле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_2-C_6\text{-алкенила}$, $C_2-C_6\text{-алкинила}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галогена, $C_1-C_6\text{-галогеналкила}$ и $-CN$. Еще более предпочтительно, если R^{4a} обозначает $-O$ -фенил или галоген (такой как, в частности, $-Cl$), где фенильный фрагмент, содержащийся в указанном $-O$ -фениле, необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_2-C_6\text{-алкенила}$, $C_2-C_6\text{-алкинила}$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-OH$, $-O(C_1-C_6\text{-алкилен})-O(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, галогена, $C_1-C_6\text{-галогеналкила}$ и $-CN$.

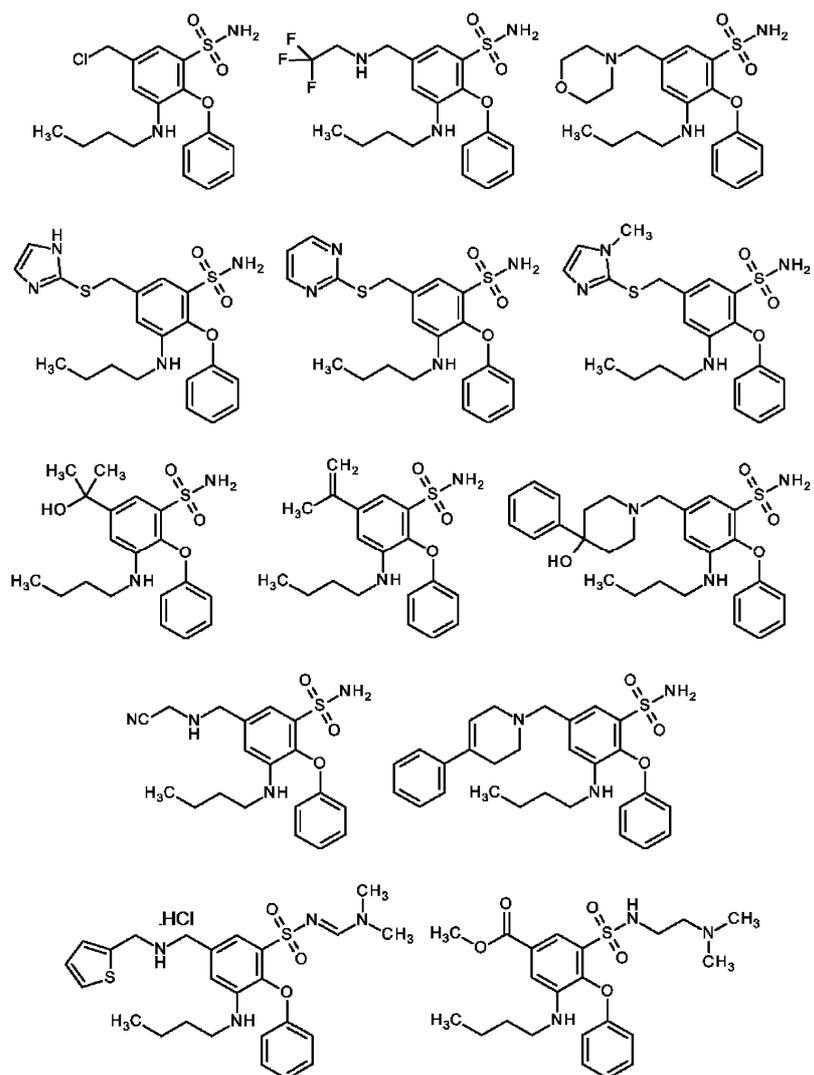
R^{5a} выбран из группы, включающей $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-NH(C_1-C_6\text{-алкиле})$, и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкиле})$, каждый необязательно замещен одной или

более группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, карбоциклила и гетероциклила, где указанный карбоциклил и указанный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами R^{51} . Предпочтительно, если R^{5a} выбран из группы, включающей $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, где алкильный фрагмент, содержащийся в указанном $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиле})$, и один или оба алкильных фрагмента, содержащиеся в указанном $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиле})$, каждый необязательно замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя) группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$ и $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$. Более предпочтительно, если R^{5a} выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$. Особенно предпочтительными примерами R^{5a} являются $-\text{NH}_2$ или $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

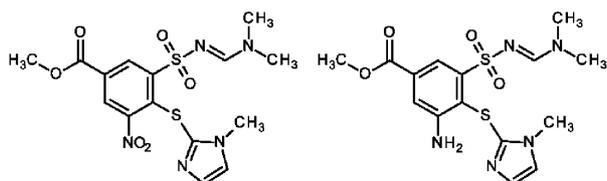
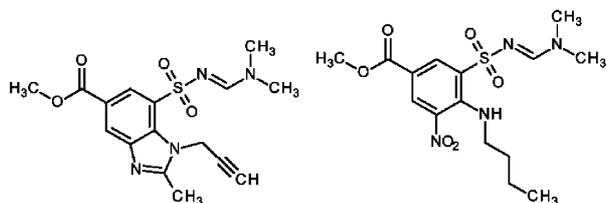
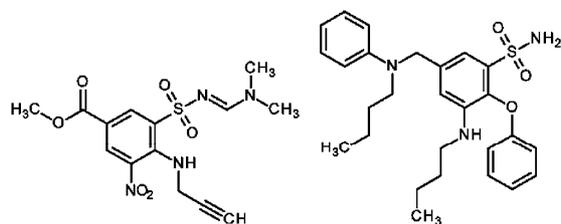
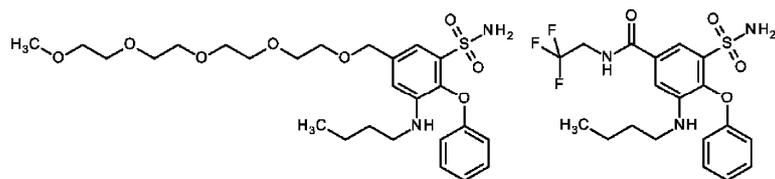
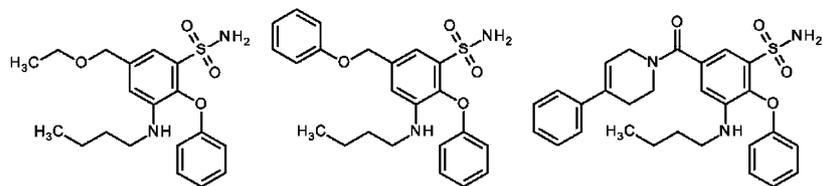
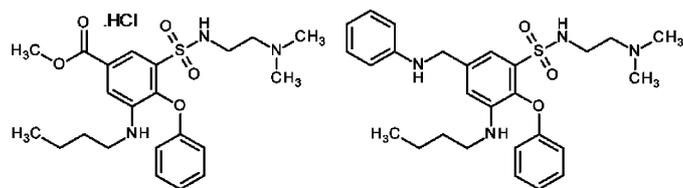
Каждый R^{51} независимо выбран из группы, включающей $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинил}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил})$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если каждый R^{51} независимо выбран из группы, включающей $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил})$ и $-\text{CN}$.

R^6 выбран из группы, включающей водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинил}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил})$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$. Предпочтительно, если R^6 выбран из группы, включающей водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил})$ и $-\text{CN}$. Более предпочтительно, если R^6 обозначает водород или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$. Еще более предпочтительно, если R^6 обозначает водород.

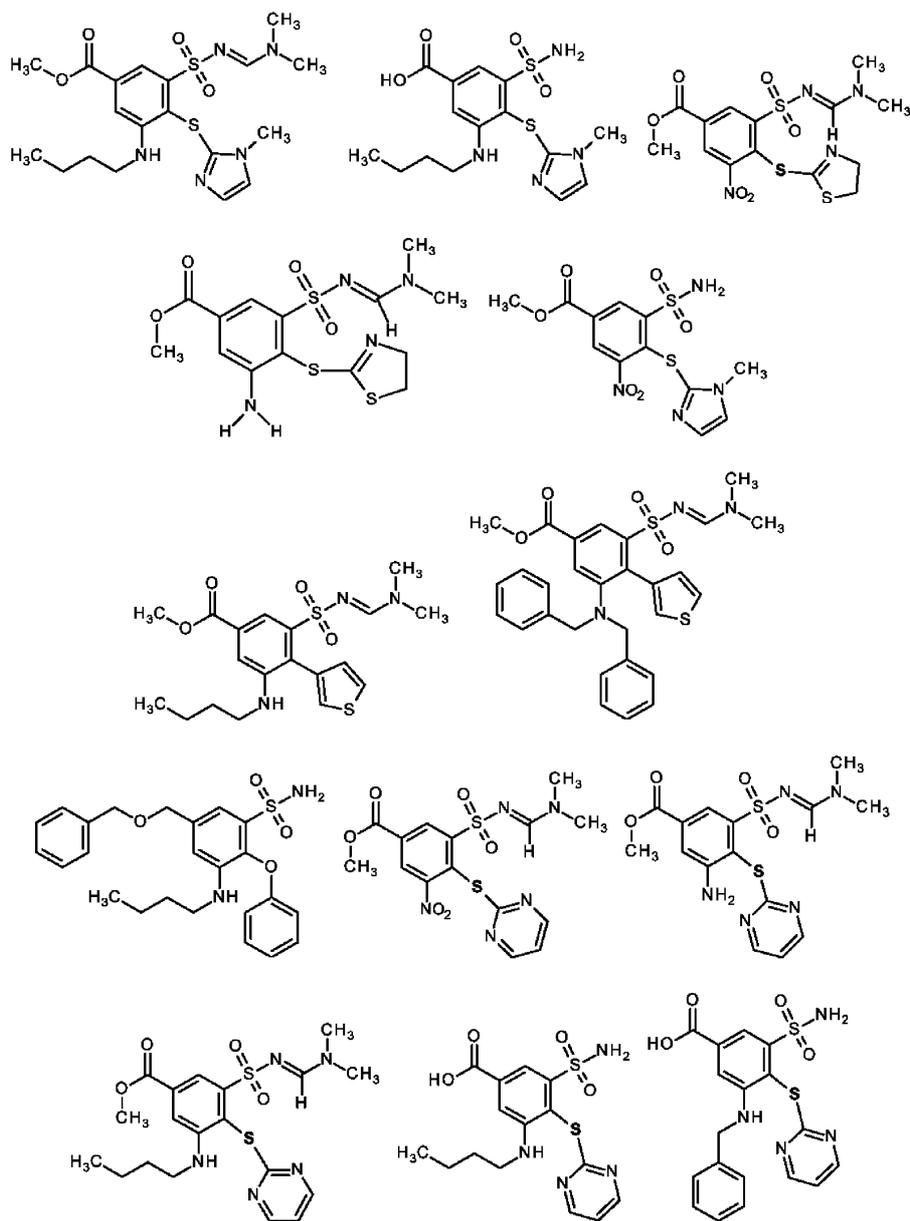
Настоящее изобретение также относится к соединению любой из следующих формул или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату (и настоящее изобретение также относится к указанному соединению для применения в качестве лекарственного средства, и к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель):

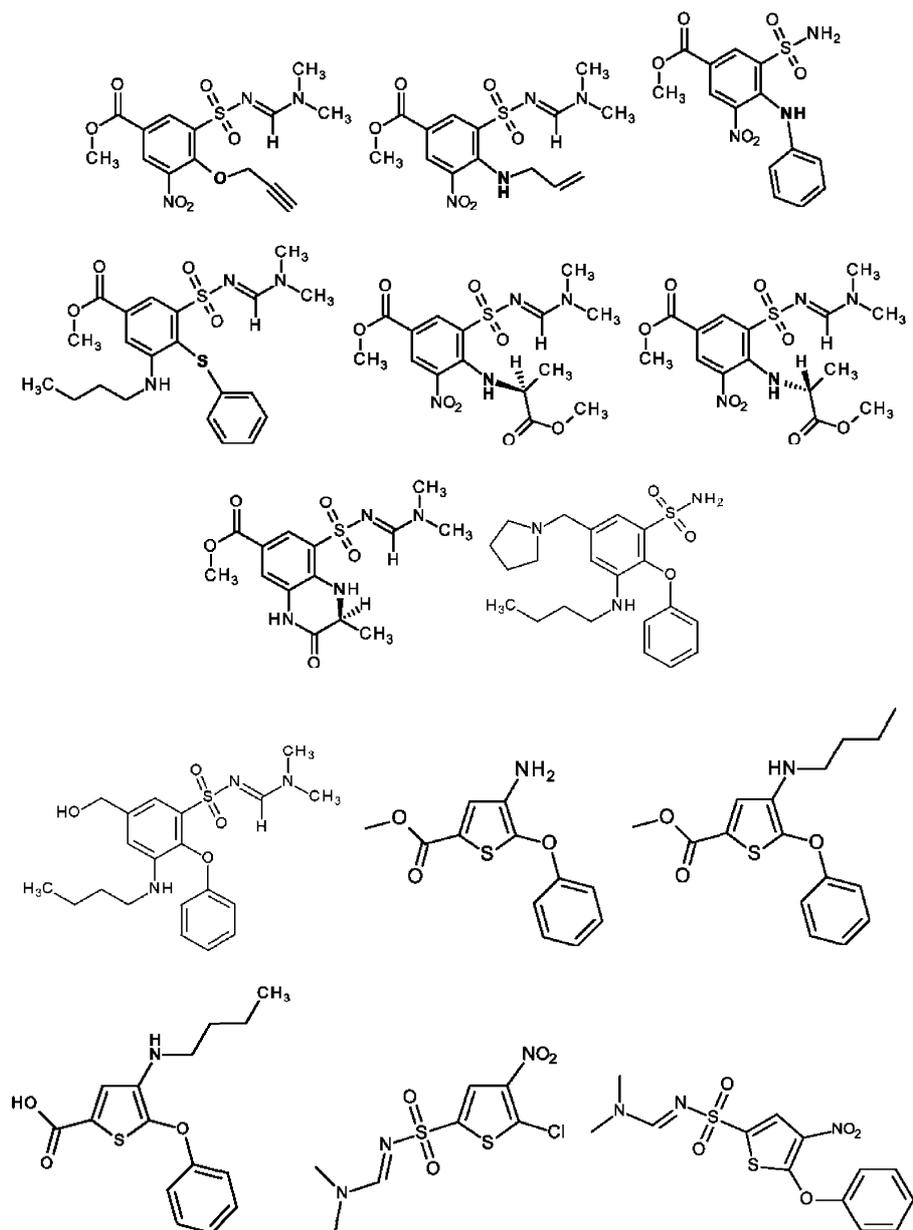


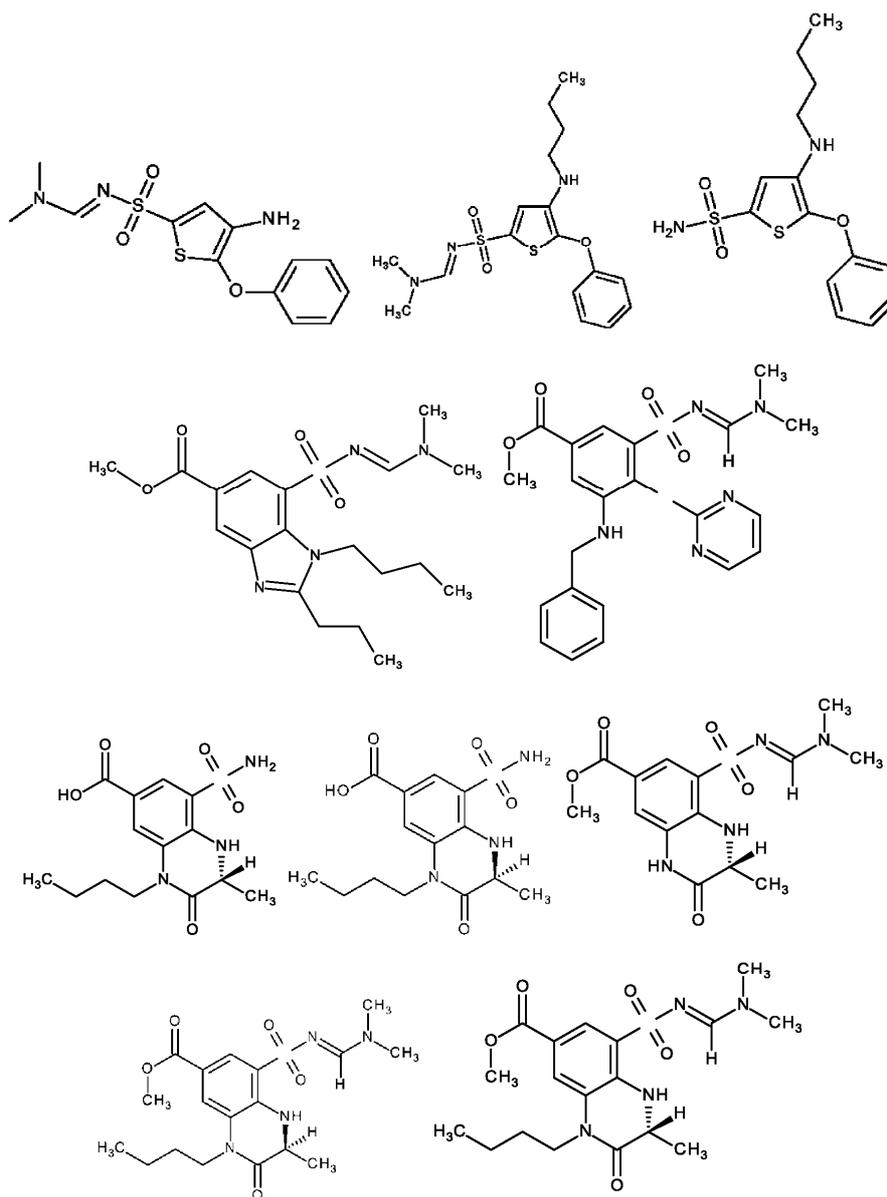
043772

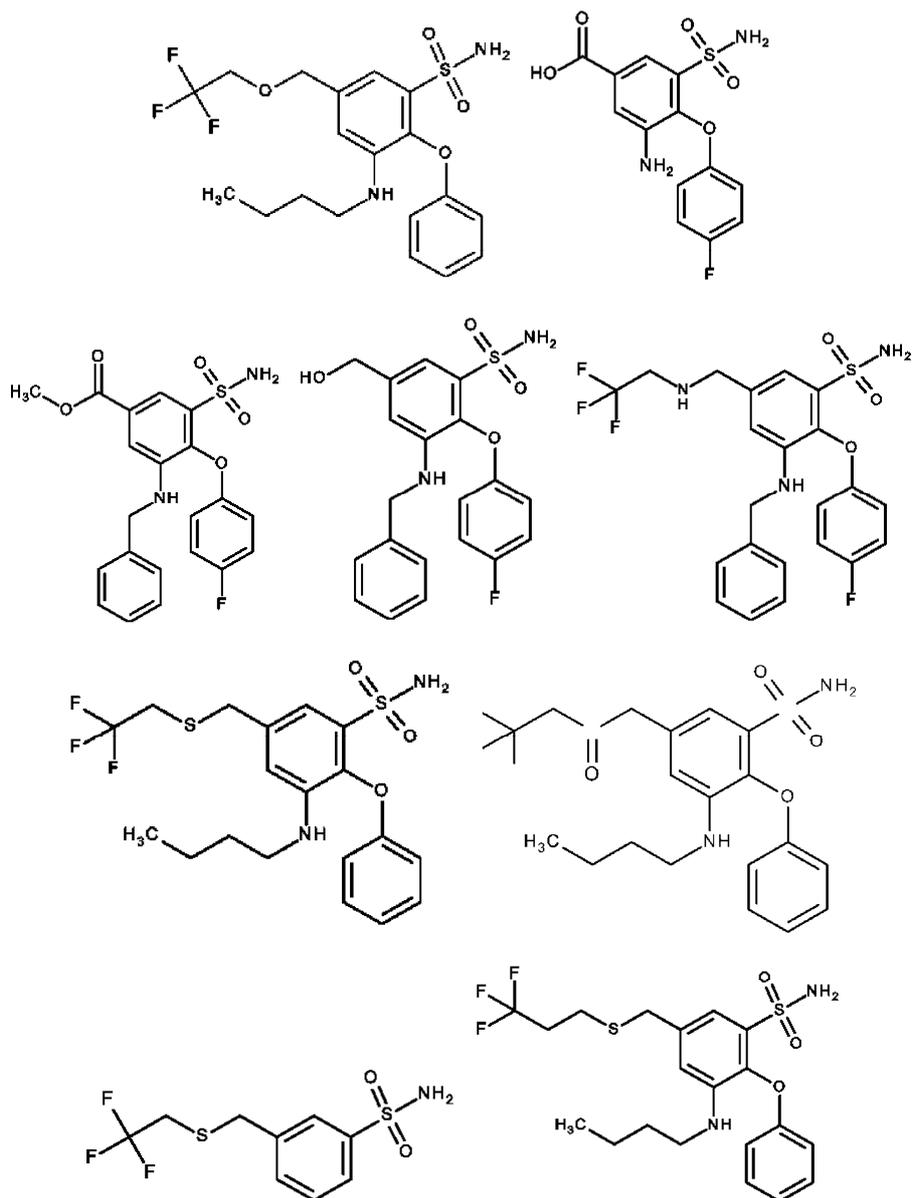


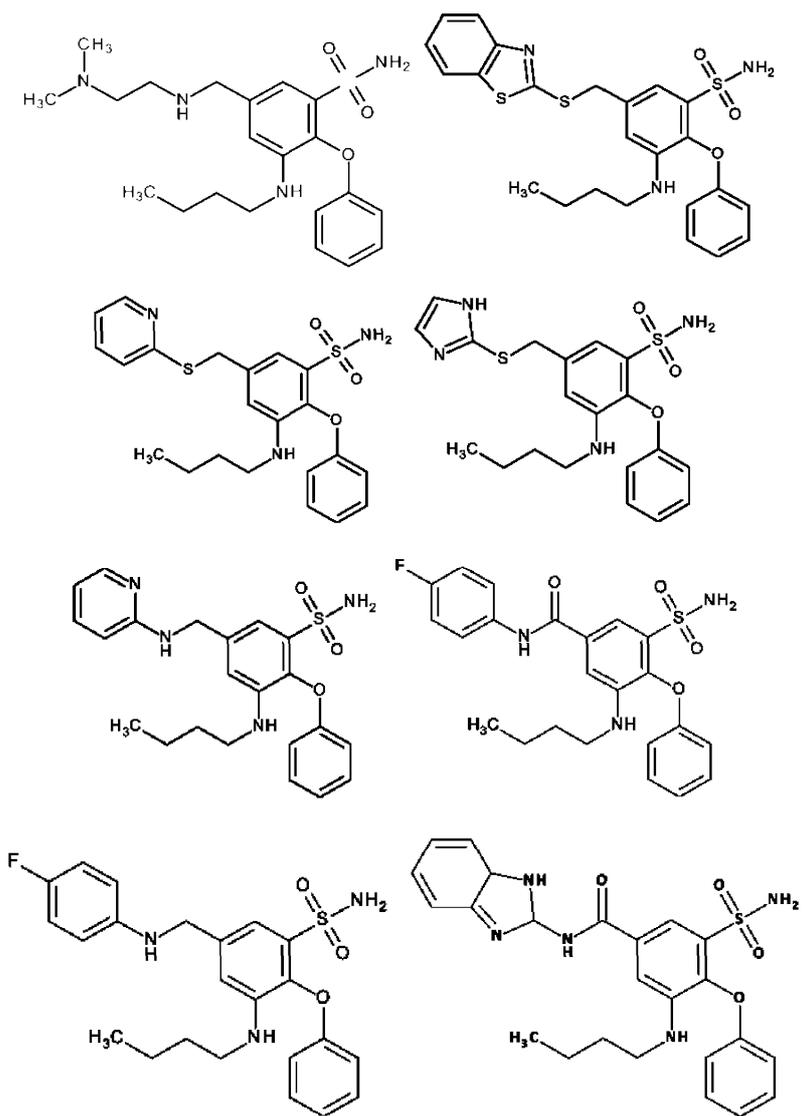
043772

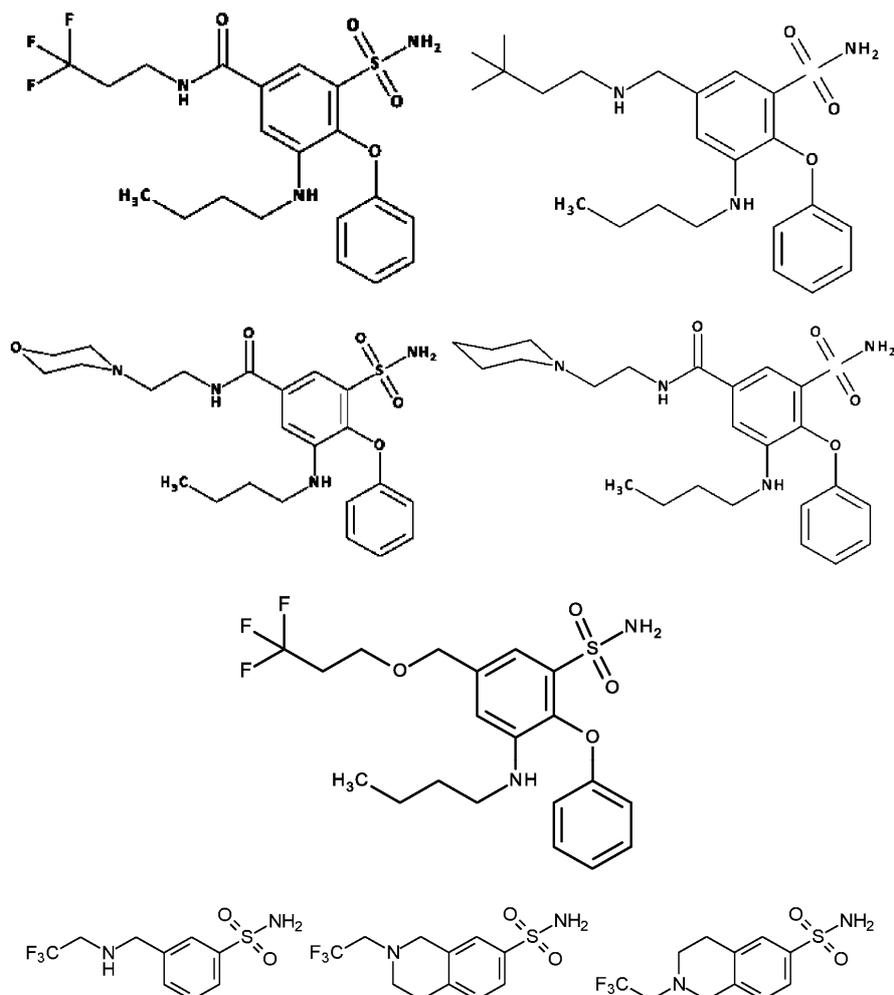












Для специалиста в области синтетической химии очевидны разные пути получения соединений формулы (I). Так, например, соединения формулы (I) можно получить по методикам синтеза, описанным в разделе, посвященном примерам, или по аналогичным методикам.

Приведенные ниже определения применимы во всем настоящем описании, если специально не указано иное.

Термин "углеводородная группа" означает группу, состоящую из атомов углерода и атомов водорода.

Термин "алициклический" используют применительно к циклическим группам и он означает, что соответствующая циклическая группа является неароматической.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкил" означает одновалентную насыщенную ациклическую (т.е. нециклическую) углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной. Соответственно, "алкильная" группа не содержит никакой углерод-углеродной двойной связи или никакой углерод-углеродной тройной связи. Термин "C₁-C₆-алкил" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительными типичными алкильными группами являются метил, этил, пропил (например, н-пропил или изопропил) или бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил). Если не приведены другие определения, то термин "алкил" предпочтительно означает C₁-C₄-алкил, более предпочтительно метил или этил и еще более предпочтительно метил.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкенил" означает одновалентную ненасыщенную ациклическую углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной и содержит одну или более (например, одну или две) углерод-углеродных двойных связей, но не содержит никакой углерод-углеродной тройной связи. Термин "C₂-C₆-алкенил" означает алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода. Предпочтительными типичными алкенильными группами являются этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил или проп-2-ен-1-ил), бутенил, бутадиенил (например, бута-1,3-диен-1-ил или бута-1,3-диен-2-ил), пентенил или пентадиенил (например, изопренил). Если не приведены другие определения, то термин "алкенил" предпочтительно означает C₂-C₄-алкенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкинил" означает одновалентную ненасыщенную ациклическую углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной и

содержит одну или более (например, одну или две) углерод-углеродных тройных связей и необязательно одну или большее количество углерод-углеродных двойных связей. Термин " C_2 - C_6 -алкинил" означает алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода. Предпочтительными типичными алкинильными группами являются этинил, пропинил (например, пропаргил) или бутинил. Если не приведены другие определения, то термин "алкинил" предпочтительно означает C_2 - C_4 -алкинил.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкилен" означает алкандиильную группу, т.е. двухвалентную насыщенную ациклическую углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной. Термин " C_1 - C_{15} -алкилен" означает алкиленовую группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода, и термин " C_0 - C_{15} -алкилен" означает, что содержится ковалентная связь (соответствует термину " C_0 -алкилен") или C_1 - C_{15} -алкилен. Предпочтительными типичными алкиленовыми группами являются метилен ($-CH_2-$), этилен (например, $-CH_2-CH_2-$ или $-CH(-CH_3)-$), пропилен (например, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_3)-$ или $-CH(-CH_3)-CH_2-$) или бутилен (например, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$). Если не приведены другие определения, то термин "алкилен" предпочтительно означает C_1 - C_4 -алкилен (включая, в частности, линейный C_1 - C_4 -алкилен), более предпочтительно метилен или этилен и еще более предпочтительно метилен.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкенилен" означает алкендиильную группу, т.е. двухвалентную ненасыщенную ациклическую углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной и содержит одну или большее количество ((например, одна или два)) углерод-углеродных двойных связей, но не содержит никакой углерод-углеродной тройной связи. Термин " C_2 - C_{15} -алкенилен" означает алкениленовую группу, содержащую от 2 до 15 атомов углерода. Если не приведены другие определения, термин "алкенилен" предпочтительно означает C_2 - C_4 -алкенилен (включая, в частности, линейный C_2 - C_4 -алкенилен).

При использовании в настоящем изобретении термин "алкинилен" означает алкиндиильную группу, т.е. двухвалентную ненасыщенную ациклическую углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной и содержит одну или более (например, одну или две) углерод-углеродных тройных связей и необязательно одну или более углерод-углеродных двойных связей. Термин " C_2 - C_{15} -алкинилен" означает алкиниленовую группу, содержащую от 2 до 15 атомов углерода. Если не приведены другие определения, то термин "алкинилен" предпочтительно означает C_2 - C_4 -алкинилен (включая, в частности, линейный C_2 - C_4 -алкинилен).

При использовании в настоящем изобретении термин "алкилиден" означает двухвалентную ациклическую углеводородную группу, которая может являться линейной или разветвленной, которая соединена с остальной частью соответствующего соединения двойной связью и которая не содержит никакой другой двойной связи (т.е. которая не содержит никакой двойной связи, кроме той, которая соединяет алкилиденную группу с остальной частью соответствующего соединения) или никакой тройной связи. Алкилиденная группа может быть, например, присоединена к атому углерода или к атому азота, содержащегося в остальной части соответствующего соединения. Термин " C_1 - C_6 -алкилиден" означает алкилиденную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительными типичными алкилиденными группами являются метилиден ($=CH_2$), этилиден ($=CH-CH_3$), пропилиден (например, $=CH-CH_2CH_3$ или $=C(-CH_3)-CH_3$) или бутилиден (например, $=CH-CH_2CH_2CH_3$, $=C(-CH_3)-CH_2CH_3$ или $=CH-CH(-CH_3)-CH_3$). Если не приведены другие определения, то термин "алкилиден" предпочтительно означает C_1 - C_4 -алкилиден.

При использовании в настоящем изобретении термин "карбоцикл" означает углеводородную кольцевую группу, включающую моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые системы, спироциклические кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из 2 или 3 колец), где указанная кольцевая группа может являться насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Если не приведены другие определения, "карбоцикл" предпочтительно означает арил, циклоалкил или циклоалкенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероцикл" означает кольцевую группу, включающую моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые системы, спироциклические кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, и остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно могут быть окислены, где один или более кольцевых атомов углерода необязательно могут быть окислены (т.е. образуют оксогруппу), и где дополнительно указанная кольцевая группа может являться насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Так, например, каждое содержащее гетероатомы кольцо, содержащееся в указанной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены), и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии что суммарное количество гетероатомов, содержащихся в соответствующем содержащем гетероатомы кольце составляет от 1 до 4, и что в соответствующем содержащем гетероатомы кольце содержится по меньшей мере один

кольцевой атом углерода (который необязательно может быть окислен). Если не приведены другие определения, то термин "гетероциклил" предпочтительно означает гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "арил" означает ароматическую углеводородную кольцевую группу, включающую моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или мостиковые кольцевые системы, состоящие из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим). Термин "арил" может означать, например, фенил, нафтил, диалинил (т.е. 1,2-дигидронафтил), тетралинил (т.е. 1,2,3,4-тетрагидронафтил), инданил, инденил (например, 1Н-инденил), антраценил, фенантренил, 9Н-флуоренил или азуленил. Если не приведены другие определения, то "арил" предпочтительно содержит от 6 до 14 кольцевых атомов, более предпочтительно от 6 до 10 кольцевых атомов, еще более предпочтительно, если он представляет собой фенил или нафтил, и наиболее предпочтительно, если он представляет собой фенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую группу, включающую моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или мостиковые кольцевые системы, состоящие из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим), где указанная ароматическая кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно могут быть окислены, и где дополнительно один или более кольцевых атомов углерода необязательно могут быть окислены (т.е. образуют оксогруппу). Так, например, каждое содержащее гетероатомы кольцо, содержащееся в указанной ароматической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены), и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии что суммарное количество гетероатомов, содержащихся в соответствующем содержащем гетероатомы кольце составляет от 1 до 4, и что в соответствующем содержащем гетероатомы кольце содержится по меньшей мере один кольцевой атом углерода (который необязательно может быть окислен). Термин "гетероарил" может означать, например, тиенил (т.е. тиюфенил), бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантренил, фурил (т.е. фуранил), бензофуранил, изобензофуранил, хроманил, хроменил (например, 2Н-1-бензопиранил или 4Н-1-бензопиранил), изохроменил (например, 1Н-2-бензопиранил), хромонил, ксантенил, феноксатиинил, пирролил (например, 1Н-пирролил), имидазолил, пиразолил, пиридил (т.е. пиридинил; например, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил (например, 3Н-индолил), изоиндолил, индазолил, индолизинил, пуринил, хинолил, изохинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил (например, [1,10]фенантролинил, [1,7]фенантролинил, или [4,7]фенантролинил), феназинил, тиазолил, изотиазолил, фенотиазинил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил (т.е. фуразанил) или 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), феноксазинил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил (например, пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил), 1,2-бензоизоксазол-3-ил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензо[b]тиофенил (т.е. бензотиенил), триазолил (например, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил, 1Н-1,2,4-триазолил или 4Н-1,2,4-триазолил), бензотриазолил, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил, триазинил (например, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, или 1,3,5-триазинил), фуро[2,3-с]пиридинил, дигидрофуропиридинил (например, 2,3-дигидрофуро[2,3-с]пиридинил или 1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридинил), имидазопиридинил (например, имидазо[1,2-а]пиридинил или имидазо[3,2-а]пиридинил), хиназолинил, тиенолопиридинил, тетрагидро-тиенопиридинил (например, 4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридинил), дибензофуранил, 1,3-бензодиоксолил, бензодиоксанил (например, 1,3-бензодиоксанил или 1,4-бензодиоксанил) или кумаринил. Если не приведены другие определения, то термин "гетероарил" предпочтительно означает 5-14-членное (более предпочтительно 5-10-членное) моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему, содержащую один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно являются окисленными; еще более предпочтительно, если термин "гетероарил" означает 5-или 6-членное моноциклическое кольцо, содержащее один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно являются окисленными, и где один или

более кольцевых атомов углерода необязательно являются окисленными. Кроме того, если не приведены другие определения, особенно предпочтительные примеры "гетероарила" включают пиридинил (например, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), имидазолил, тиазолил, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил, тиенил (т.е. тиофенил) или пиримидинил.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклоалкил" означает насыщенную углеводородную кольцевую группу, включающую моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые системы, спироциклические кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец). Термин "циклоалкил" может означать, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, декалинил (т.е. декагидронафтил) или адамантил. Если не приведены другие определения, то термин "циклоалкил" предпочтительно означает C_3 - C_{11} -циклоалкил, и более предпочтительно, если он означает C_3 - C_7 -циклоалкил. Особенно предпочтительным "циклоалкилом" является моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 7 кольцевых элементов. Кроме того, если не приведены другие определения, особенно предпочтительные примеры "циклоалкила" включают циклогексил или циклопропил, предпочтительным является циклогексил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероциклоалкил" означает насыщенную кольцевую группу, включающую моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые системы, спироциклические кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно могут быть окислены, и где дополнительно один или более кольцевых атомов углерода необязательно могут быть окислены (т.е. образуют оксогруппу). Так, например, каждое содержащее гетероатомы кольцо, содержащееся в указанной насыщенной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены), и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии что суммарное количество гетероатомов, содержащихся в соответствующем содержащем гетероатомы кольце составляет от 1 до 4, и что в соответствующем содержащем гетероатомы кольце содержится по меньшей мере один кольцевой атом углерода (который необязательно может быть окислен). Термин "гетероциклоалкил" может означать, например, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил (например, 1,4-дiazепанил), оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, морфолинил (например, морфолин-4-ил), тиоморфолинил (например, тиоморфолин-4-ил), оксазепанил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, оксепанил, тиранил, тиетанил, тетрагидротиофенил (т.е. тиоланил), 1,3-дифтиоланил, тианил, тиепанил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил. Если не приведены другие определения, то термин "гетероциклоалкил" предпочтительно означает 3-11-членную насыщенную кольцевую группу, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно являются окисленными, и где один или более кольцевых атомов углерода необязательно являются окисленными; более предпочтительно, если термин "гетероциклоалкил" означает 5-7-членную насыщенную моноциклическую кольцевую группу, содержащую один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно являются окисленными, и где один или более кольцевых атомов углерода необязательно являются окисленными. Кроме того, если не приведены другие определения, особенно предпочтительные примеры "гетероциклоалкила" включают тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил или тетрагидрофуранил.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклоалкенил" означает ненасыщенную алициклическую (неароматическую) углеводородную кольцевую группу, включающую моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые системы, спироциклические кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная углеводородная кольцевая группа содержит одну или более (например, одну или две) углерод-углеродных двойных связей и не содержит никакой углерод-углеродной тройной связи. Термин "циклоалкенил" может означать, например, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептенил или циклогептаденил. Если не приведены другие определения,

то термин "циклоалкенил" предпочтительно означает C_3 - C_{11} -циклоалкенил, и более предпочтительно, если он означает C_3 - C_7 -циклоалкенил. Особенно предпочтительным "циклоалкенилом" является моноциклическое ненасыщенное алициклическое углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 7 кольцевых элементов и содержащее одну или более (например, одну или две; предпочтительно одну) углерод-углеродных двойных связей.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероциклоалкенил" означает ненасыщенную алициклическую (неароматическую) кольцевую группу, включающую моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые системы, спироциклические кольцевые системы и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно могут быть окислены, где один или более кольцевых атомов углерода необязательно могут быть окислены (т.е. образуют оксогруппу), и где дополнительно указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними кольцевыми атомами и не содержит никакой тройной связи между соседними кольцевыми атомами. Так, например, каждое содержащее гетероатомы кольцо, содержащееся в указанной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены), и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии что суммарное количество гетероатомов, содержащихся в соответствующем содержащем гетероатомы кольце составляет от 1 до 4, и что в соответствующем содержащем гетероатомы кольце содержится по меньшей мере один кольцевой атом углерода (который необязательно может быть окислен). Термин "гетероциклоалкенил" может означать, например, имидазолинил (например, 2-имидазолинил (т.е. 4,5-дигидро-1H-имидазолил), 3-имидазолинил, или 4-имидазолинил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил), дигидропиридинил (например, 1,2-дигидропиридинил или 2,3-дигидропиридинил), пиранил (например, 2H-пиранил или 4H-пиранил), тиопиранил (например, 2H-тиопиранил или 4H-тиопиранил), дигидропиранил, дигидрофуранил, дигидропирозолил, дигидропиразинил, дигидроизоиндолил, октагидрохинолинил (например, 1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидрохинолинил) или октагидроизохинолинил (например, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроизохинолинил). Если не приведены другие определения, то термин "гетероциклоалкенил" предпочтительно означает 3-11-членную ненасыщенную алициклическую кольцевую группу, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно являются окисленными, и где указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними кольцевыми атомами и не содержит никакой тройной связи между соседними кольцевыми атомами; более предпочтительно, если термин "гетероциклоалкенил" означает 5-7-членную моноциклическую ненасыщенную неароматическую кольцевую группу, содержащую один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они содержатся) и/или один или более кольцевых атомов N (если они содержатся) необязательно являются окисленными, и где указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними кольцевыми атомами и не содержит никакой тройной связи между соседними кольцевыми атомами.

При использовании в настоящем изобретении термин "галоген" означает фтор (-F), хлор (-Cl), бром (-Br) или йод (-I).

При использовании в настоящем изобретении термин "галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или большим количеством (предпочтительно с помощью от 1 до 6, более предпочтительно с помощью от 1 до 3) атомов галогенов, которые независимо выбраны из группы, включающей фтор, хлор, бром и йод, и предпочтительно, если все они являются атомами фтора. Следует понимать, что максимальное количество атомов галогенов ограничено максимальным количеством содержащихся положений присоединения и, таким образом, зависит от количества атомов углерода, содержащихся в алкильном фрагменте, содержащемся в галогеналкильной группе. Термин "галогеналкил" может означать, например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3$ или $-CH(CF_3)_2$. Особенно предпочтительной "галогеналкильной" группой является $-CF_3$.

При использовании в настоящем изобретении термины "необязательный", "необязательно" и "может быть" означают, что указанная характеристика может присутствовать, а также может отсутствовать. Всегда, когда используют термин "необязательный", "необязательно" или "может быть", настоящее изобретение относится к обеим возможностям, т.е. что соответствующая характеристика присутствует или, альтернативно, что соответствующая характеристика отсутствует. Так, например, выражение "X необязательно замещен с помощью Y" (или "X может быть замещен с помощью Y") означает, что X или заме-

щен с помощью Y, или является незамещенным. Аналогичным образом, если содержащийся в композиции компонент указан, как "необязательный", то настоящее изобретение специально относится к обеим возможностям, т.е. что соответствующий компонент присутствует (содержится в композиции) или что соответствующий компонент отсутствует в композиции.

В настоящем описании различные группы указаны, как "необязательно замещенные". Обычно эти группы могут содержать один или большее количество заместителей, такое количество, как, например, один, два, три или четыре заместителя. Следует понимать, что максимальное количество заместителей ограничено максимальным количеством положений присоединения, содержащихся в замещенном фрагменте. Если не приведены другие определения, то в настоящем описании "необязательно замещенные" группы предпочтительно содержат не более двух заместителей и могут, в частности, содержать только один заместитель. Кроме того, если не приведены другие определения, предпочтительно, если необязательные заместители отсутствуют, т.е. соответствующие группы являются незамещенными.

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что замещающие группы, содержащиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, могут быть присоединены к остальной части соответствующего соединения в некотором количестве разных положений соответствующей конкретной замещающей группы. Если не приведены другие определения, то предпочтительные положения присоединения для различных конкретных замещающих группы проиллюстрированы в примерах.

При использовании в настоящем изобретении, если явно не указано иное или не противоречит контексту, термины в единственном числе и термины во множественном числе используют взаимозаменяемым образом с терминами "один или большее количество" и "по меньшей мере один". Так, например, композиция, содержащая соединение формулы (I) может означать композицию, содержащую "одно или большее количество" соединений формулы (I).

При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" предпочтительно означает указанное числовое значение $\pm 10\%$, более предпочтительно указанное числовое значение $\pm 5\%$ и особенно предпочтительно точное указанное числовое значение. Если термин "примерно" используют применительно к предельным значениям диапазона, то это предпочтительно означает диапазон, составляющий от нижнего предельного значения, равного его указанному числовому значению -10% , до верхнего предельного значения, равного его указанному числовому значению $+10\%$, более предпочтительно означает диапазон, составляющий от нижнего предельного значения -5% , до верхнего предельного значения $+5\%$, и еще более предпочтительно диапазон, определенный точными числовыми значениями, соответствующими нижнему предельному значению и верхнему предельному значению. Если термин "примерно" используют применительно к предельному значению диапазона с открытым концом, то это предпочтительно означает соответствующий диапазон, составляющий от нижнего предельного значения -10% или от верхнего предельного значения $+10\%$, более предпочтительно диапазон, составляющий от нижнего предельного значения -5% или от верхнего предельного значения $+5\%$, и еще более предпочтительно диапазон с открытым концом, определенный точным числовым значением соответствующего предельного значения. Если термин "примерно" используют применительно к параметру, количество которого определено целыми числами, например, количество нуклеотидов в заданной нуклеиновой кислоте, то значения, соответствующие указанному числовому значению $\pm 10\%$ или $\pm 5\%$, необходимо округлять до ближайшего целого числа (с использованием правила разрыва связи, называемого "округлением половины вверх").

При использовании в настоящем изобретении термин "включающий" (или "включают", "включает", "содержат", "содержит" или "содержащий"), если явно не указано иное или не противоречит контексту, означает "содержащий, в частности", т.е. "содержащий, кроме других необязательных элементов, ...". Кроме того, этот термин также включает обладающие более точными значениями термины "состоящий в основном из" и "состоящий из". Так, например, термин "А, включающий В и С" означает "А, содержащий, в частности, В и С", где А может содержать дополнительные необязательные элементы (например, также будет включен "А, содержащий В, С и D"), однако этот термин также включает термин "А, в основном состоящий из В и С" и термин "А, состоящий из В и С" (т.е. А не содержит другие компоненты, отличающиеся от В и С).

В объем настоящего изобретения входят все фармацевтически или физиологически приемлемые соли соединений формулы (I), которые могут быть образованы, например, путем протонирования атома, содержащего неподеленную электронную пару, допускающую протонирование, такую как аминогруппа, с помощью неорганической или органической кислоты, или соли, образованные кислотной группой (такой как карбоксигруппа) и физиологически приемлемым катионом. Типичные соли присоединения с основаниями включают, например: соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли цинка; соли аммония; соли алифатических аминов, таких как триметиламин, триэтиламин, дихлоргексиламин, этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, соли прокаина, соли меглумаина, соли этилендиамин или соли холина; соли арилалкиламинов, такие как соли N,N-дибензилэтилендиамин, соли бензатина, соли бенетамина; соли гетероцик-

лических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; четвертичные аммониевые соли, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина, соли лизина или соли гистидина. Типичные соли присоединения с кислотами включают, например: соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфаты (такие как, например, сульфаты или гидросульфат), нитраты, фосфаты (такие как, например, фосфаты, гидрофосфаты или дигидрофосфаты), карбонаты, гидрокарбонаты, перхлораты, бораты или тиоцианаты; соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, бутираты, пентаноаты, гексаноаты, гептаноаты, октаноаты, циклопентанпропионаты, декааноаты, ундекааноаты, олеаты, стеараты, лактаты, малеаты, оксалаты, фумараты, тартраты, малаты, цитраты, сукцинаты, адипаты, глюконоаты, гликоляты, никотинаты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты, памоаты (эмбонаты), камфораты, глюкогептаноаты или пивалаты; сульфонаты, такие как метансульфонаты (мезилаты), этансульфонаты (эзилаты), 2-гидроксиэтансульфонаты (изетионаты), бензолсульфонаты (безилаты), *p*-толуолсульфонаты (тозилаты), 2-нафталинсульфонаты (напзилаты), 3-фенилсульфонаты или камфорсульфонаты; глицерофосфаты и соли кислых аминокислот, такие как аспартаты или глутаматы. Предпочтительные фармацевтически/физиологически приемлемые соли соединений формулы (I) включают гидрохлорид, гидробромид, мезилат, сульфат, тартрат, фумарат, ацетат, цитрат и фосфат. Особенно предпочтительной фармацевтически/физиологически приемлемой солью соединения формулы (I) является гидрохлорид.

Кроме того, в объем настоящего изобретения входят соединения формулы (I), находящиеся в любой сольватированной форме, включая, например, сольваты с водой (т.е. гидрат) или сольваты с органическими растворителями, такими как, например, метанол, этанол или ацетонитрил (т.е. метанолят, этанолят или ацетонитрилат), или находящиеся в любой кристаллической форме (т.е. в любой полиморфной форме), или в аморфной форме. Следует понимать, что такие сольваты соединений формулы (I) также включают сольваты фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I).

Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде разных изомеров, в частности, стереоизомеров (включая, например, геометрические изомеры (или *цис*-/*транс*-изомеры), энантимеры и диастереоизомеры) или таутомеров. Подразумевается, что все такие изомеры соединений формулы (I) в виде смеси или в чистом виде или в основном в чистом виде являются частью настоящего изобретения. Что касается стереоизомеров, то в объем настоящего изобретения входят отдельные оптические изомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, а также любые их смеси (включая, в частности, рацемические смеси/рацематы). Рацематы можно разделить с использованием физических методик, таких как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереоизомерных производных, или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры также можно получить из рацематов путем образования соли с оптически активной кислотой и последующей кристаллизации. В объем настоящего изобретения также входят любые таутомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

В объем настоящего изобретения также входят соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов заменены конкретным изотопом соответствующего атома. Так, например, в объем настоящего изобретения входят соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов водорода (или, например, все атомы водорода) заменены атомами дейтерия (т.е. с помощью ^2H ; также называемогося "D"). Соответственно, в объем настоящего изобретения также входят соединения формулы (I), которые обогащены дейтерием. Встречающийся в природе водород представляет собой смесь изотопов, содержащую примерно 99,98 мол.% водорода-1 (^1H) и примерно 0,0156 мол.% дейтерия (^2H или D). Количество атомов дейтерия, находящихся в одном или большем количестве положений атомов водорода, содержащихся в соединениях формулы (I), можно увеличить с использованием методик дейтерирования, известных в данной области техники. Так, например, соединение формулы (I) или реагент, или предшественник, используемый для синтеза соединения формулы (I), можно ввести в реакцию обмена H/D с использованием, например, тяжелой воды (D_2O). Другие подходящие методики дейтерирования описаны в публикациях: Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. Содержание дейтерия можно определить, например, с помощью масс-спектрометрии или спектроскопии ЯМР (ядерный магнитный резонанс). Если специально не указано иное, предпочтительно, если соединение формулы (I) не обогащено дейтерием. Соответственно, предпочтительным является содержание в соединениях формулы (I) встречающихся в природе атомов водорода или атомов водорода ^1H .

В объем настоящего изобретения также входят соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов заменены позитронно-активным изотопом соответствующего атома, таким как, например, ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{120}I и/или ^{124}I . Такие соединения можно использовать в качестве радиоактивных индикаторов, отслеживающих средств или визуализирующих средств для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Таким образом, в объем настоящего изобретения входят (i) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов фтора (или, например, все атомы фтора)

заменены атомами ^{18}F , (ii) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов углерода (или, например, все атомы углерода) заменены атомами ^{11}C , (iii) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов азота (или, например, все атомы азота) заменены атомами ^{13}N , (iv) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов кислорода (или, например, все атомы кислорода) заменены атомами ^{15}O , (v) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ^{76}Br , (vi) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ^{77}Br , (vii) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены атомами I, и (viii) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены атомами ^{124}I . Обычно предпочтительно, если ни один из атомов, содержащихся в соединениях формулы (I), не заменен конкретными изотопами.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить, как соединения сами по себе или их можно приготовить в виде лекарственных средств. Лекарственные средства/фармацевтические композиции необязательно могут содержать один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как носители, разбавители, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, связующие, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты и/или средства для увеличения растворимости.

Фармацевтические композиции могут содержать одно или большее количество средств для увеличения растворимости, таких как, например, поли(этиленгликоль), включая поли(этиленгликоль), обладающий молекулярной массой, находящейся в диапазоне от примерно 200 до примерно 5000 Да (например, ПЭГ (ПЭГ = полиэтиленгликоль) 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400, или ПЭГ 600), этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, неионогенное поверхностно-активное вещество, тилоксапол, полисорбат 80, макрогол-15-гидроксистеарат (например, коллифор® HS 15, регистрационный № CAS: 70142-34-6), фосфолипид, лецитин, димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, циклодекстрин, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, дигидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, сульфобутиловый эфир γ -циклодекстрина, глюкозил- α -циклодекстрин, глюкозил- β -циклодекстрин, диглюкозил- β -циклодекстрин, мальтозил- α -циклодекстрин, мальтозил- β -циклодекстрин, мальтозил- γ -циклодекстрин, мальтотриозил- β -циклодекстрин, мальтотриозил- γ -циклодекстрин, димальтозил- β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, карбоксиалкиловый тиоэфир, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер винилацетата, винилпирролидон, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, или любую их комбинацию.

Фармацевтические композиции можно приготовить по методикам, известным специалисту в данной области техники, например, по методикам, описанным в публикации "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 22nd edition. Фармацевтические композиции можно приготовить в виде дозированных форм, предназначенных для перорального, парентерального, например, внутримышечного, внутривенного, подкожного, внутрикожного, внутриартериального, внутрисердечного, ректального, назального, местного введения, введения в виде аэрозоля или вагинального введения. Дозированные формы для перорального введения включают таблетки с покрытием и без покрытия, капсулы из мягкого желатина, капсулы из твердого желатина, пастилки, лепешки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для восстановления, диспергирующиеся порошки гранулы, содержащие лекарственное средство камеди, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Дозированные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии и порошки и гранулы для восстановления. Эмульсии являются предпочтительными дозированными формами для парентерального введения. Дозированные формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории и суппозитории яйцеобразной формы. Дозированные формы для назального введения можно вводить путем ингаляции и вдывания, например, с помощью мерного ингалятора. Дозированные формы для местного введения включают кремы, гели, мази, бальзамы, пластыри и системы чрескожной доставки.

Соединения формулы (I) или описанные выше фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), можно вводить субъекту любым удобным путем системно/периферически или в положение необходимого воздействия, включая, но не ограничиваясь только ими, одним или большим количеством следующих путей: перорально (например, в виде таблетки, капсулы или в виде раствора для проглатывания), местно (например, чрескожно, внутриназально, в глаза, трансбуккально и сублингвально), парентерально (например, по методикам инъекции или по методикам вливания, и включая, например, инъекцию, например, подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, внутриоболочечную, внутрипозвоночную, внутрикапсулярную, подкапсулярную, внутриорбитальную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкутикулярную, внутрисуставную, субарахноидальную или надчревную, например, путем имплантации депо, например, подкожно или внутримышечно), в легкие (например, путем лечения посредством ингаляции или вдывания с использо-

ванием, например, аэрозоля, вводимого, например, через рот или нос), путем введения в желудочно-кишечный тракт, внутриматочного, внутриглазного, подкожного, глазного (включая введение в стекловидное тело или в камеру), ректального и вагинального введения.

Если указанные соединения или фармацевтические композиции вводят парентерально, то примеры такого введения включают одно или большее количество следующих путей: внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, внутриоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, надчревное, внутрисердечное, внутричерепное, внутримышечное или подкожное введение соединения или фармацевтических композиций, и/или их вводят с использованием методик вливания. Для парентерального введения соединения лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, количество солей или глюкозы, достаточное, чтобы сделать раствор изотоничным с кровью. Водные растворы при необходимости следует забуферить (предпочтительно до обеспечения значения pH, равного от 3 до 9). Приготовление подходящих парентеральных препаратов в стерильных условиях легко осуществляют с помощью обычных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить перорально в виде таблеток, капсул, препаратов яйцеобразной формы, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать вкусовые или окрашивающие агенты, предназначенных для применения для немедленного, задержанного, модифицированного, замедленного, импульсного или регулируемого высвобождения.

Таблетки могут содержать инертные наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, гидрофосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или маниоковый крахмал), натриевая соль гликоля крахмала, натриевая соль кроскармеллозы и некоторые сложные силикаты, и связующие для гранулирования, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин и камедь акации. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции сходного типа также можно использовать в качестве наполняющего вещества для капсул из желатина. В этом случае предпочтительные инертные наполнители включают лактозу, крахмал, целлюлозу или обладающие высокой молекулярной массой полиэтиленгликоли. Для приготовления водных суспензий и/или эликсиров средство можно объединить с различными подсластителями или вкусовыми агентами, окрашивающими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинациями.

Альтернативно, указанные соединения или фармацевтические композиции можно вводить в виде суппозитория или пессария, или их можно наносить местно в виде геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить кожно или чрескожно, например, путем использования кожного пластыря.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить с использованием систем замедленного высвобождения. Подходящие примеры композиций для замедленного высвобождения включают полупроницаемые полимерные матрицы в виде формованных изделий, например, пленок, или микрокапсулы. Матрицы для замедленного высвобождения включают, например, полилактиды (см., например, US 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman, U. et al., *Biopolymers* 22:547-556 (1983)), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (R. Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277 (1981), и R. Langer, *Chem. Tech.* 12:98-105 (1982)), этиленвинилацетат (R. Langer et al., *Id.*) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (EP 133988). Фармацевтические композиции замедленного высвобождения также включают липосомы с включенными в них соединениями. Липосомы, содержащие соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить по методикам, известным в данной области техники, таким как, например, методики, описанные в любой из следующих публикаций: DE 3218121; Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 82:3688-3692 (1985); Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 77:4030-4034 (1980); EP 0052322; EP 0036676; EP 088046; EP 0143949; EP 0142641; JP 83-118008; US 4485045; US 4544545 и EP 0102324.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить в легкие, ректальным путем или в глаза. Для применения в офтальмологии их можно приготовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, необязательно в комбинации с консервантом, таким как бензалконийхлорид. Альтернативно, их можно приготовить в виде мази, такой как содержащая вазелиновое масло.

Также можно приготовить сухие порошкообразные препараты, содержащие соединения формулы (I), предназначенные для введения в легкие, предпочтительно путем ингаляции. Такие сухие порошки можно приготовить путем распылительной сушки при условиях, которые обеспечивают получение в основном аморфного стеклообразного или в основном кристаллического биологически активного порошка. Соответственно, сухие порошки соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно приготовить по методике эмульгирования/распылительной сушки, раскрытой в WO 99/16419 или WO 01/85136.

Распылительную сушку растворов препаратов, содержащих соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно провести, например, как это в общем описано в публикации "Spray Drying Handbook", 5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY (1991), в WO 97/41833, или в WO 03/053411.

Для местного нанесения на кожу указанные соединения или фармацевтические композиции можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси одного или большего количества следующих: минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, эмульгирующийся воск и вода. Альтернативно, их можно приготовить в виде подходящего лосьона или крема, где они суспендированы или растворены, например, в смеси одного или большего количества следующих: минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям, предлагаемым в настоящем изобретении, где соответствующее соединение или фармацевтическая композиция вводят любым из следующих путей: пероральным путем; местным путем, включая чрескожный, назальный, глазной, трансбуккальный или сублингвальный путь; парентеральным путем по методикам инъекции или по методикам вливания, включая подкожный, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, внутриаартериальный, внутрисердечный, внутриболоочечный, внутривозвоночный, внутрикапсулярный, подкапсулярный, внутриорбитальный, внутрибрюшинный, внутритрахеальный, подкутикулярный, внутрисуставной, субарахноидальный, надчревной, внутрижелудочковый, внутриуретральный или внутричерепной путь; легочным путем, включая лечение посредством ингаляции или вдывания; желудочно-кишечным путем; внутриматочным путем; внутриглазным путем; подкожным путем; глазным путем, включая введение в стекловидное тело или в камеру; ректальным путем; или вагинальным путем, особенно предпочтительными путями введения является местное введение, пероральное введение или парентеральное введение. Для лечения или предупреждения гипергидроза местное введение является еще более предпочтительным.

Обычно врач сможет определить фактическую дозировку, которая является наиболее подходящей для конкретного субъекта. Конкретная доза и частота приема для любого конкретного отдельного субъекта может меняться и зависит от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, путь и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного патологического состояния и конкретного субъекта, подвергающегося лечению.

Рекомендуемая, но неограничивающая доза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для перорального введения человеку (обладающему массой тела, равной примерно 70 кг) может составлять от 0,05 до 2000 мг, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг активного ингредиента в разовой дозе. Разовую дозу можно вводить, например, от 1 до 3 раз в сутки. Разовую дозу также можно вводить от 1 до 7 раз в неделю, например, при введении не более одного раза в сутки. Следует понимать, что может оказаться необходимым внести обычные изменения в дозировку в зависимости от возраста и массы тела пациента/субъекта, а также тяжести подвергающегося лечению патологического состояния. Точная доза, а также путь введения в конечном счете зависят от решения лечащего врача или ветеринара.

Соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), можно вводить в режиме монотерапии (например, без одновременного введения каких-либо дополнительных терапевтических средств или без одновременного введения каких-либо дополнительных терапевтических средств, предназначенных для лечения такого же заболевания, которое лечат или предупреждают с помощью соединения формулы (I)). Однако соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), также можно вводить в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств, например, с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей фенobarбитал, фенитоин, вальпроат (или вальпроевая кислота), карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, этосуксимид и фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше средств. Если соединение формулы (I) применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством, предназначенным для лечения такого же заболевания или патологического состояния, то доза каждого соединения может отличаться от дозы, используемой в случае применения соответствующего соединения отдельно, в частности, можно использовать меньшую дозу каждого соединения. Объединение соединения формулы (I) с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств (например, с одним или большим количеством соответствующих типичных терапевтических средств, указанных выше) может включать совместное/одновременное введение соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического средства (средств) (в одном фармацевтическом препарате или в отдельных фармацевтических препаратах) или последовательное/раздельное введение соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического средства (средств). Если введение проводят последовательно, то сначала можно вводить или соединение формулы (I), предлагаемое в настоящем изобретении, или одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Если введение проводят одновременно, то одно или большее количество до-

полнительных терапевтических средств могут быть включены в тот же фармацевтический препарат, что и соединение формулы (I), или их можно вводить в одном или большем количестве разных (отдельных) фармацевтических препаратов.

Субъектом или пациентом, подвергающимся лечению в соответствии с настоящим изобретением, может являться животное (например, не являющееся человеком животное). Предпочтительно, если субъектом/пациентом является млекопитающее. Более предпочтительно, если субъектом/пациентом является человек (например, мужчина или женщина) или не являющееся человеком млекопитающее (такое как, например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, кролик, собака, кошка, лошадь, обезьяна, человекообразная обезьяна, мартышка, павиан, горилла, шимпанзе, орангутан, гиббон, овца, крупный рогатый скот или свинья). Наиболее предпочтительно, если субъектом/пациентом, подвергающимся лечению в соответствии с настоящим изобретением, является человек.

Термин "лечение" нарушения или заболевания, использующийся в настоящем изобретении (например, "лечение" гипергидроза), хорошо известен в данной области техники. "Лечение" нарушения или заболевания подразумевает, что нарушение или заболевание предположительно имеется или диагностировано у пациента/субъекта. У пациента/субъекта, который предположительно страдает от нарушения или заболевания, обычно проявляются конкретные клинические и/или патологические симптомы, которые специалист в данной области техники легко может приписать конкретному патологическому состоянию (т.е. диагностировать нарушение или заболевание).

"Лечение" нарушения или заболевания может, например, привести к остановке прогрессирования нарушения или заболевания (например, прекращению ухудшения симптомов) или задержке прогрессирования нарушения или заболевания (в случае, если остановка прогрессирования носит лишь временный характер). "Лечение" нарушения или заболевания также может привести к частичной реакции (например, к ослаблению симптомов) или полной реакции (например, к исчезновению симптомов) у субъекта/пациента, страдающего от нарушения или заболевания. Соответственно, "лечение" нарушения или заболевания также может означать улучшение протекания нарушения или заболевания может, которое может, например, привести к остановке прогрессирования нарушения или заболевания или задержке прогрессирования нарушения или заболевания. После такой полной или частичной реакции может последовать рецидив. Следует понимать, что у субъекта/пациента может проявляться широкий диапазон реакций на лечение (например, типичные реакции, описанные выше в настоящем изобретении). Лечение нарушения или заболевания, в частности, может включать излечивающее лечение (предпочтительно приводящее к полной реакции и, в конечном счете, к излечиванию нарушения или заболевания) и паллиативное лечение (включая ослабление симптомов).

Термин "предупреждение" нарушения или заболевания, использующийся в настоящем изобретении (например, "предупреждение" гипергидроза), также хорошо известен в данной области техники. Так, например, пациент/субъект, предположительно подверженный нарушению или заболеванию, может испытать особенно благоприятное воздействие от предупреждения нарушения или заболевания. Пациент/субъект может быть склонен или предрасположен к нарушению или заболеванию, включая, но не ограничиваясь только ими, наследственную предрасположенность. Наличие такой предрасположенности можно определить с помощью стандартных анализов с использованием, например, генетических маркеров или фенотипических индикаторов. Следует понимать, что нарушение или заболевание, которое необходимо предупредить в соответствии с настоящим изобретением, не диагностировано или не может быть диагностировано у пациента/субъекта (например, у пациента/субъекта не наблюдаются какие-либо клинические или патологические симптомы). Таким образом, термин "предупреждение" включает применение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, до того, как какие-либо клинические и/или патологические симптомы диагностированы или установлены или могут быть диагностированы или установлены лечащим врачом.

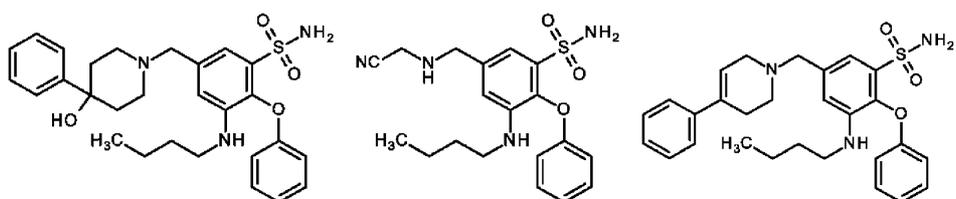
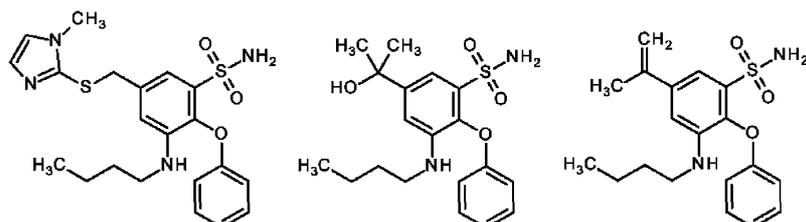
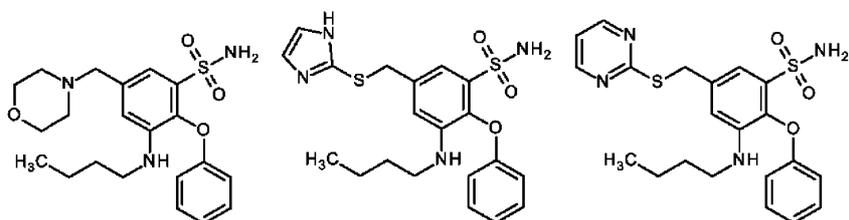
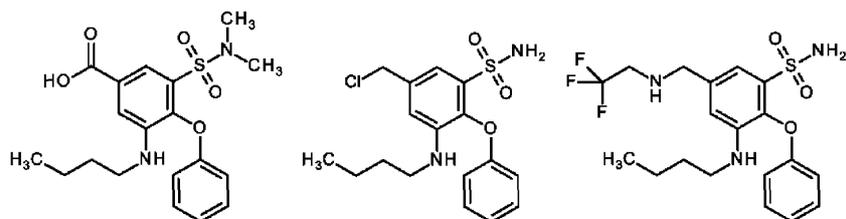
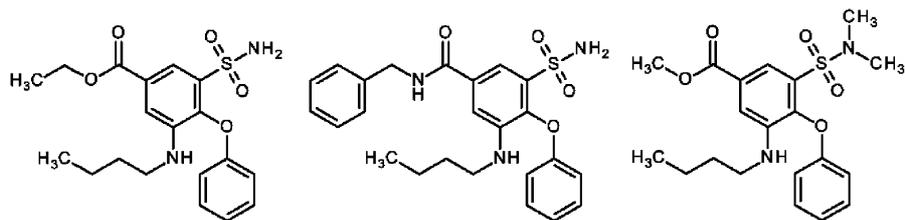
Следует понимать, что настоящее изобретение специально относится к каждой и любой комбинации характеристик, описанных в настоящем изобретении, включая любую комбинацию общих и/или предпочтительных характеристик. В частности, настоящее изобретение специально относится к каждой комбинации значений (включая общие и/или предпочтительные значения) для разных групп и переменных, содержащихся в формуле (I).

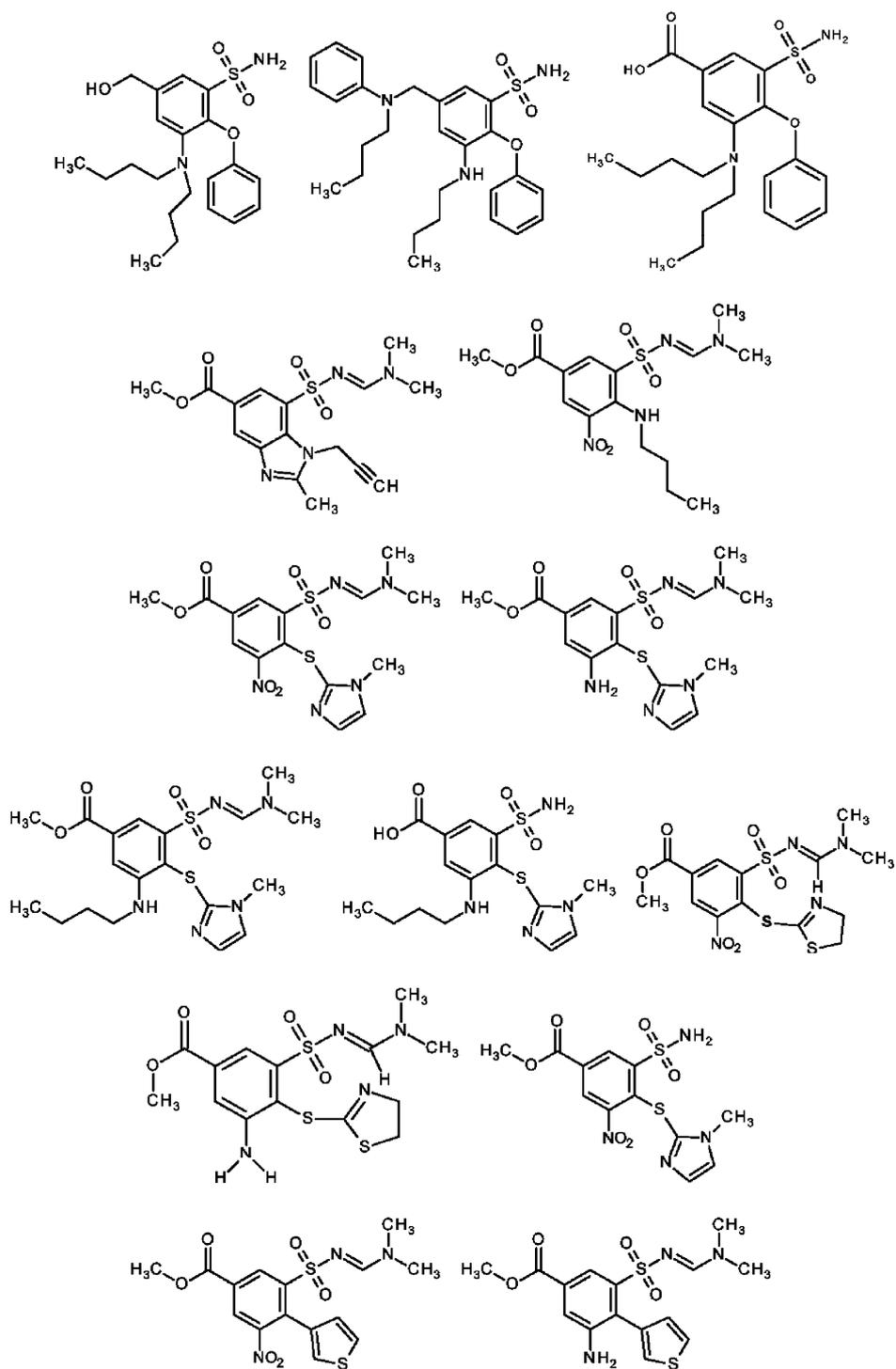
В настоящем описании цитирован ряд документов, включая заявки на патенты и научную литературу. Раскрытие этих документов, хотя оно и не считается относящимся к патентоспособности настоящего изобретения, во всей своей полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Точнее, все цитированные документы включены в настоящее изобретение в качестве ссылки в такой степени, как если бы каждый отдельный документ был специально и по отдельности указан, как включенный в качестве ссылки.

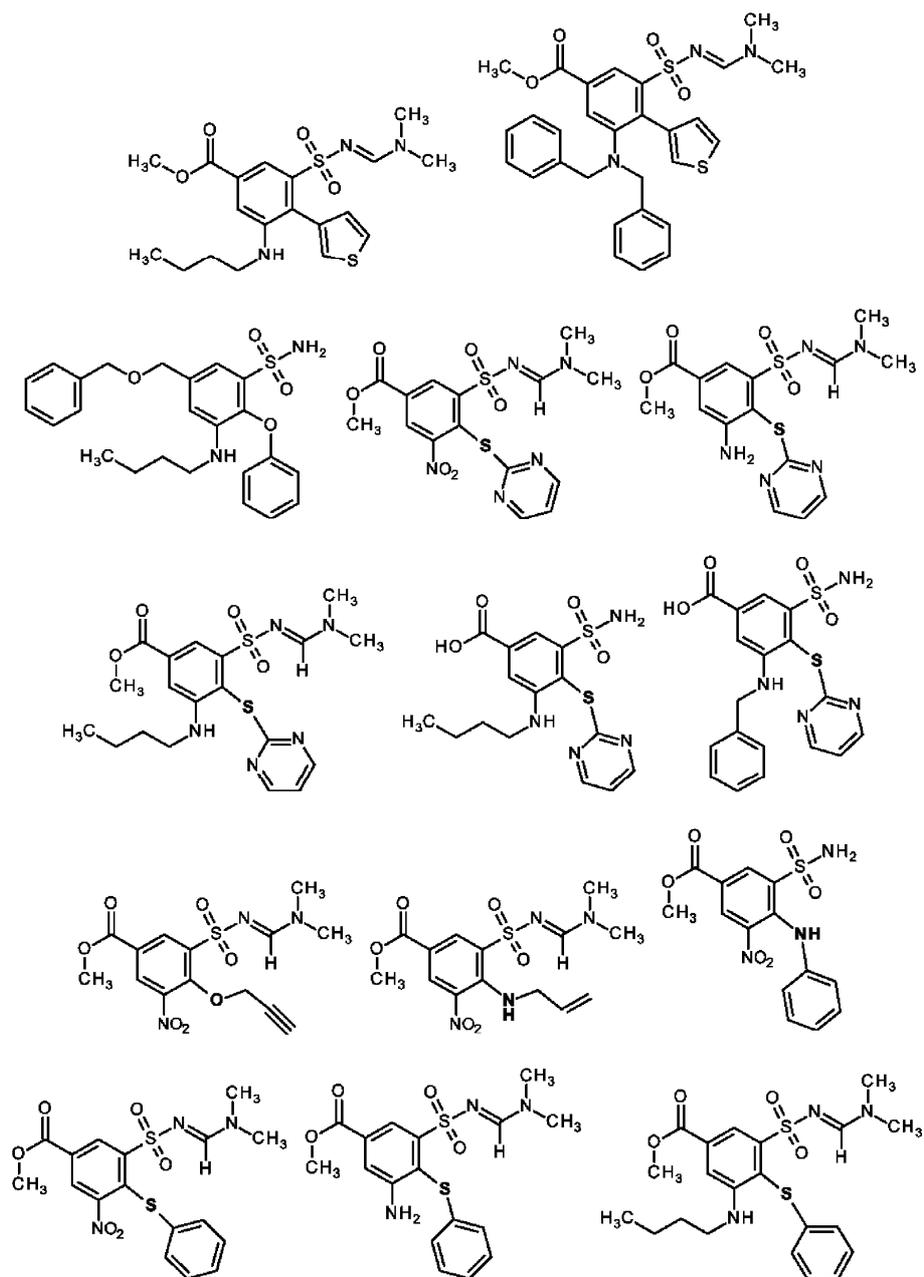
Приведенное в настоящем описании указание на любую публикацию предшествующего уровня техники (или полученную из нее информацию) не следует понимать, как подтверждение или признание, или любую форму предположения того, что соответствующая публикация предшествующего уровня техники (или полученная из нее информация) является частью общеизвестных знаний в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

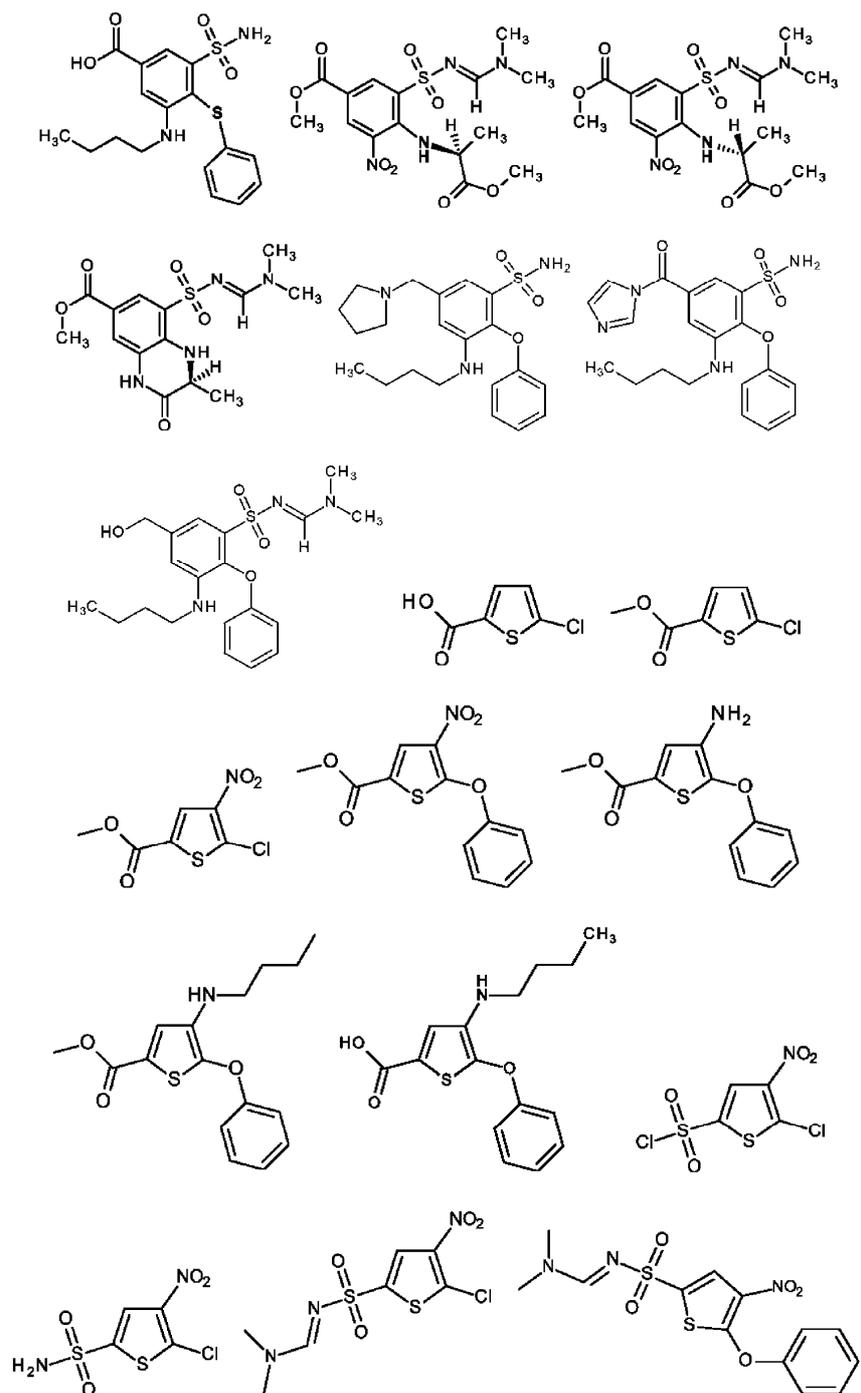
Настоящее изобретение, в частности, характеризуется следующими воплощениями.

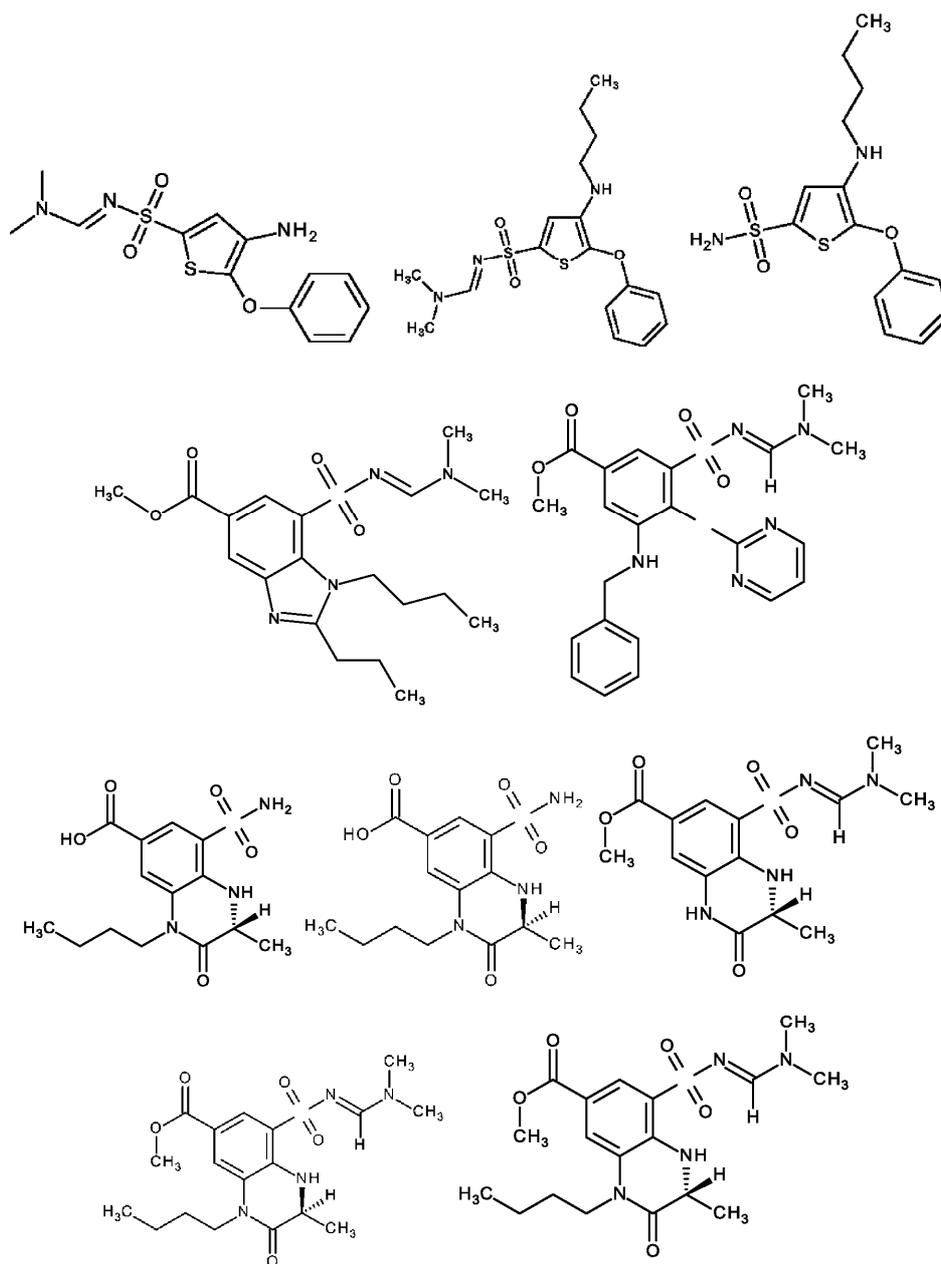
(1) Соединение любой из следующих формул или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



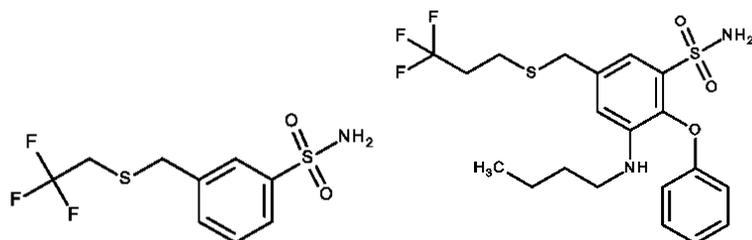
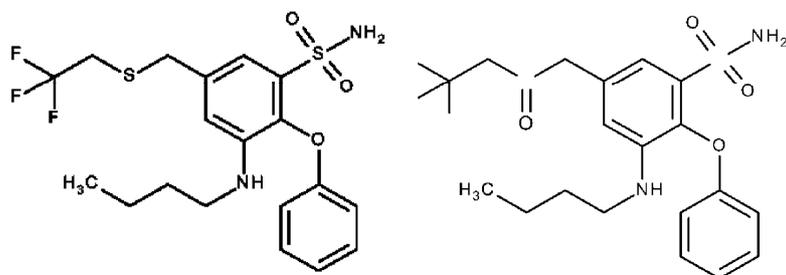
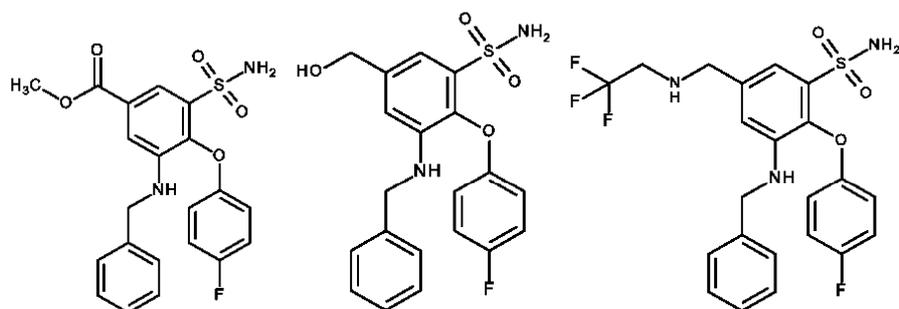
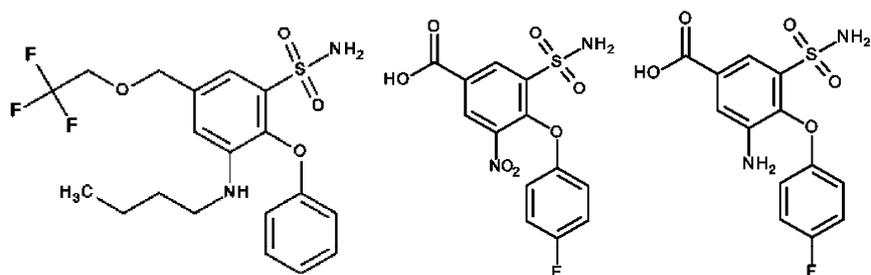


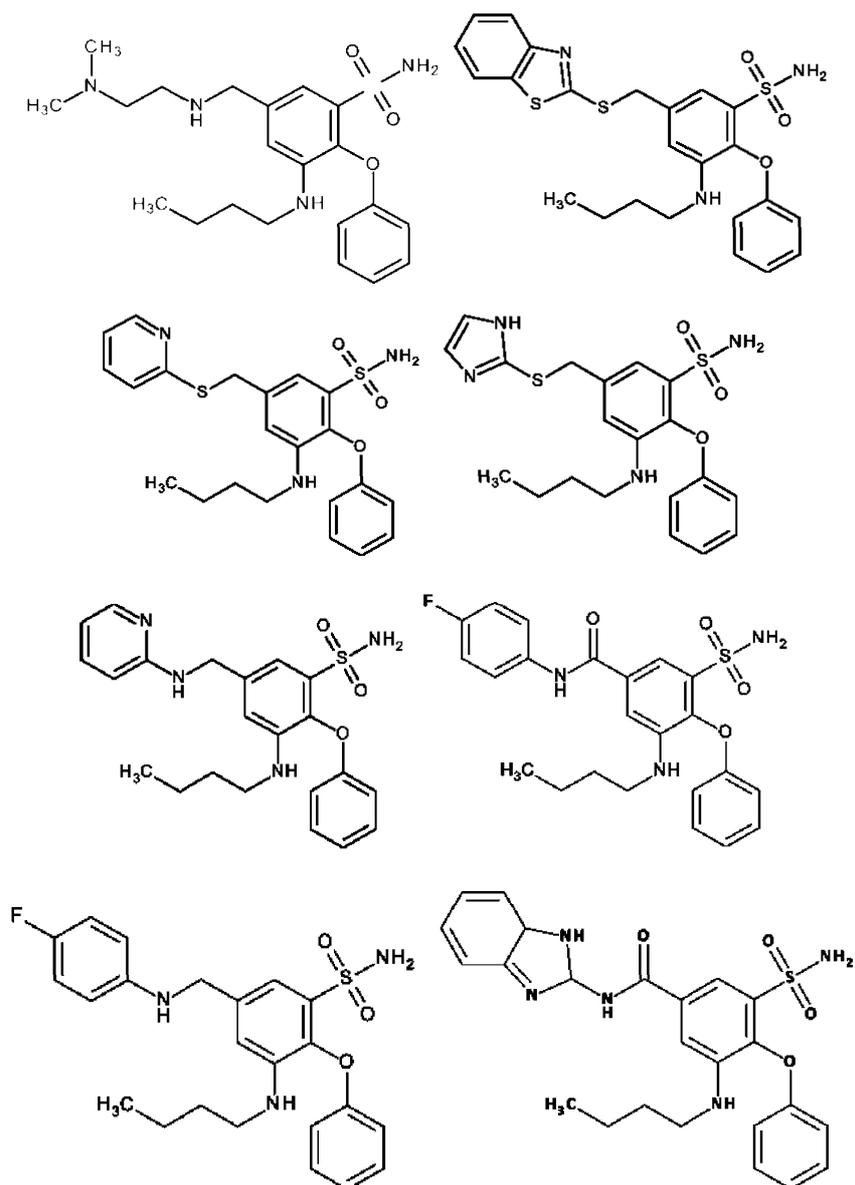


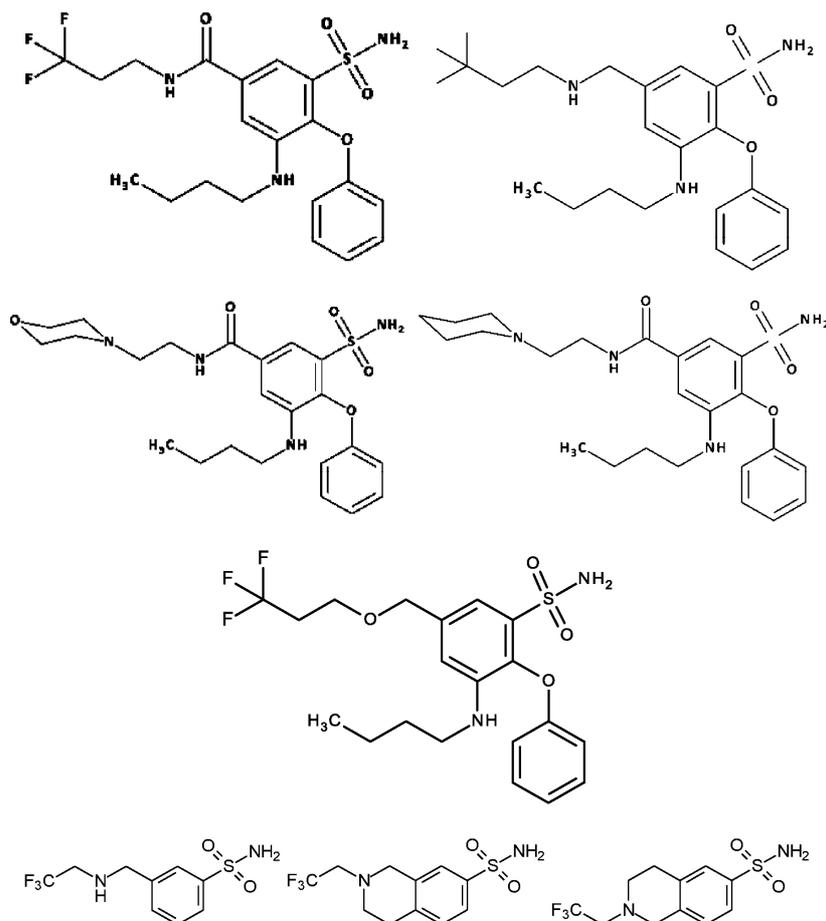




043772







для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС.

(2) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено в воплощении (1), и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, предназначенная для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС.

(3) Применение соединения, как определено в воплощении (1), для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС.

(4) Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, в котором участвует НКСС, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения, как определено в воплощении (1), или фармацевтической композиции, как определено в воплощении (2).

(5) Способ согласно воплощению (4), в котором субъектом является человек.

(6) Соединение для применения согласно воплощению (1), или фармацевтическая композиция для применения согласно воплощению (2), или применение согласно воплощению (3), или способ согласно воплощению (4) или (5), где заболеванием или нарушением, в котором участвует НКСС, является гипергидроз.

(7) Нетерапевтическое применение соединения согласно воплощению (1) для подавления или уменьшения потоотделения у субъекта.

(8) Нетерапевтический способ подавления или уменьшения потоотделения у субъекта, где способ включает введение субъекту соединения, как определено в воплощении (1).

(9) Нетерапевтическое применение согласно воплощению (7), или нетерапевтический способ согласно воплощению (8), где указанное соединение вводят местно.

(10) Нетерапевтическое применение согласно воплощению (7) или (9), или нетерапевтический способ согласно воплощению (8) или (9), где указанное соединение предоставлено в виде изделия, содержащего указанное соединение, где изделием является салфетка, стелька или предмет одежды.

(11) Изделие, содержащее соединение, как определено в воплощении (1), где изделием является салфетка, стелька или предмет одежды.

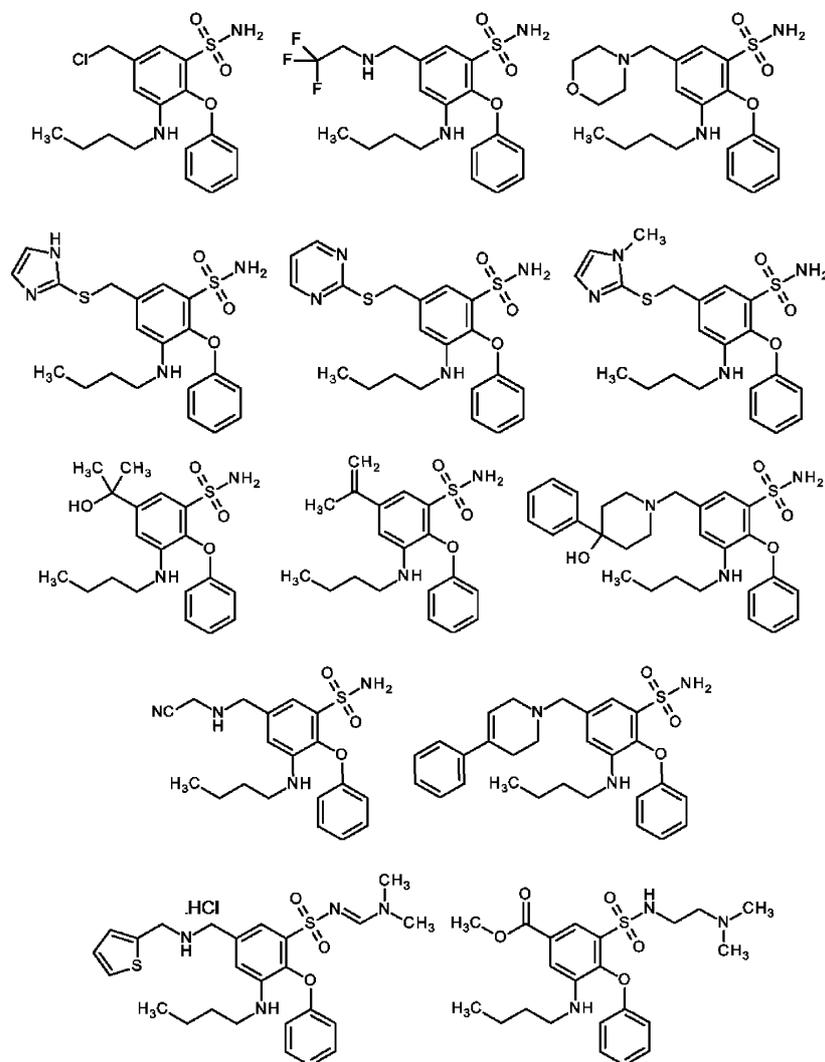
(12) Соединение для применения согласно воплощению (1), или фармацевтическая композиция для применения согласно воплощению (2), или применение согласно воплощению (3), или способ согласно воплощению (4) или (5), где заболевание или нарушение, в котором участвует НКСС, выбрано из группы, включающей тревожное нарушение, нарушение аутистического спектра, аутизм, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство, первазивное расстройство развития как компонент нарушения

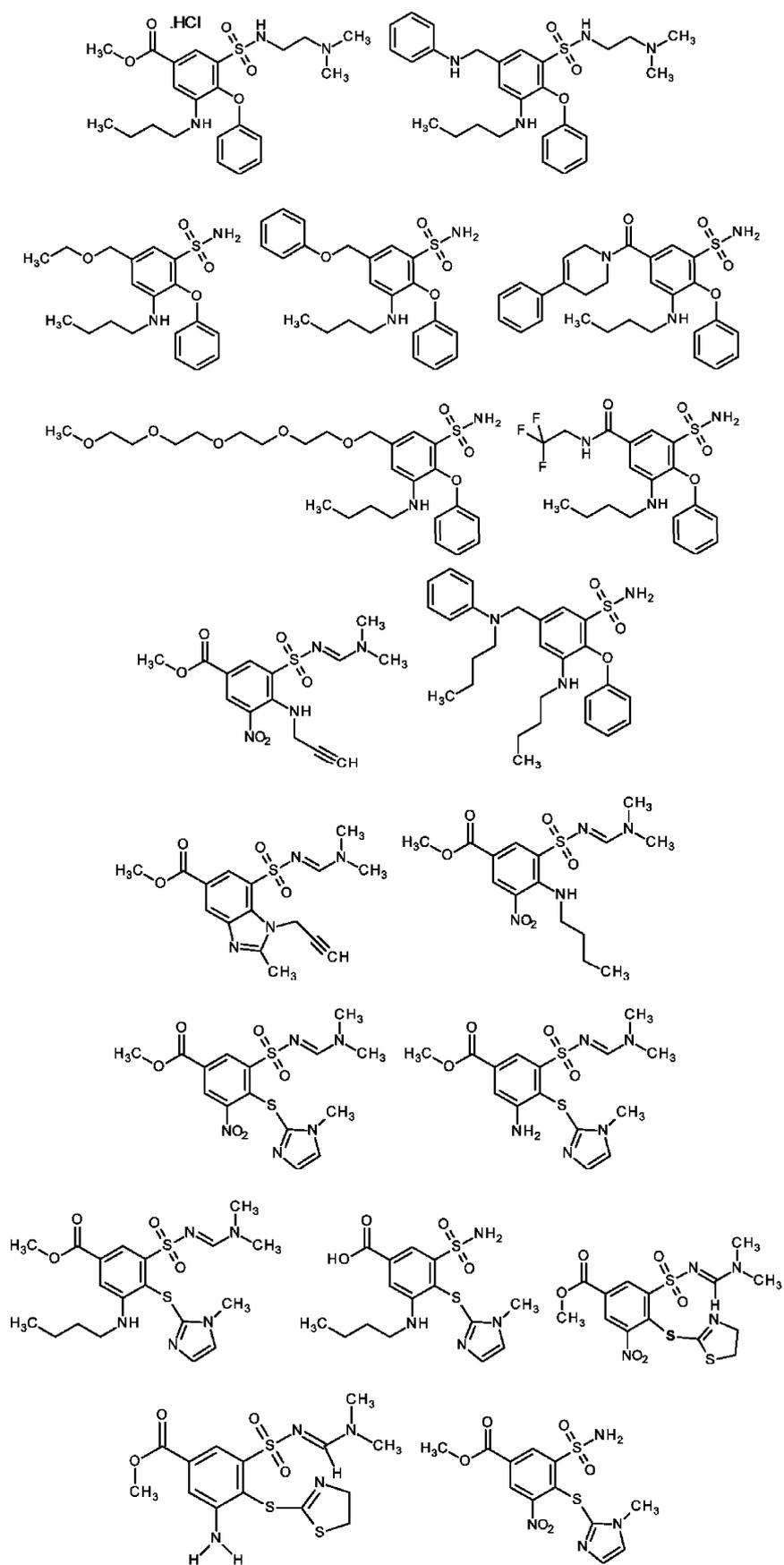
аутистического спектра, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, поражение периферического нерва, удар, болезнь Альцгеймера, шизофрению, астму, отек, синдром Дауна, слабоумие у пациентов, страдающих синдромом Дауна, глаукому, первичную открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому и паразитарную инфекцию, где указанная паразитарная инфекция предпочтительно выбрана из группы, включающей гельминтоз, анкилостомоз, нематодоз, трихоцефалез, тениидоз, дракункулез, энтеробиоз, токсокароз, инфекцию *Strongyloides stercoralis*, инфекцию *Ascaris lumbricoides*, трематодоз, шистозоматоз, гнатостомоз, парагонимоз, фасциолез, синдром Свиммерса, протозойную инфекцию, малярию, амебиаз, жиардиаз, сонную болезнь, токсоплазмоз, акантамебный кератит, лейшманиоз, бабезиоз, гранулематозный амебный энцефалит, криптоспоридиоз, циклоспориаз, первичный амебный менингоэнцефалит, эктопаразитарную инфекцию, инфекцию *Sarcoptes scabiei*, инфекцию *Pediculus humanus capitis*, инфекцию *Phthirus pubis*, дерматобиаз, инфекцию *Tunga penetrans* и инфекцию *Ixodoidea*.

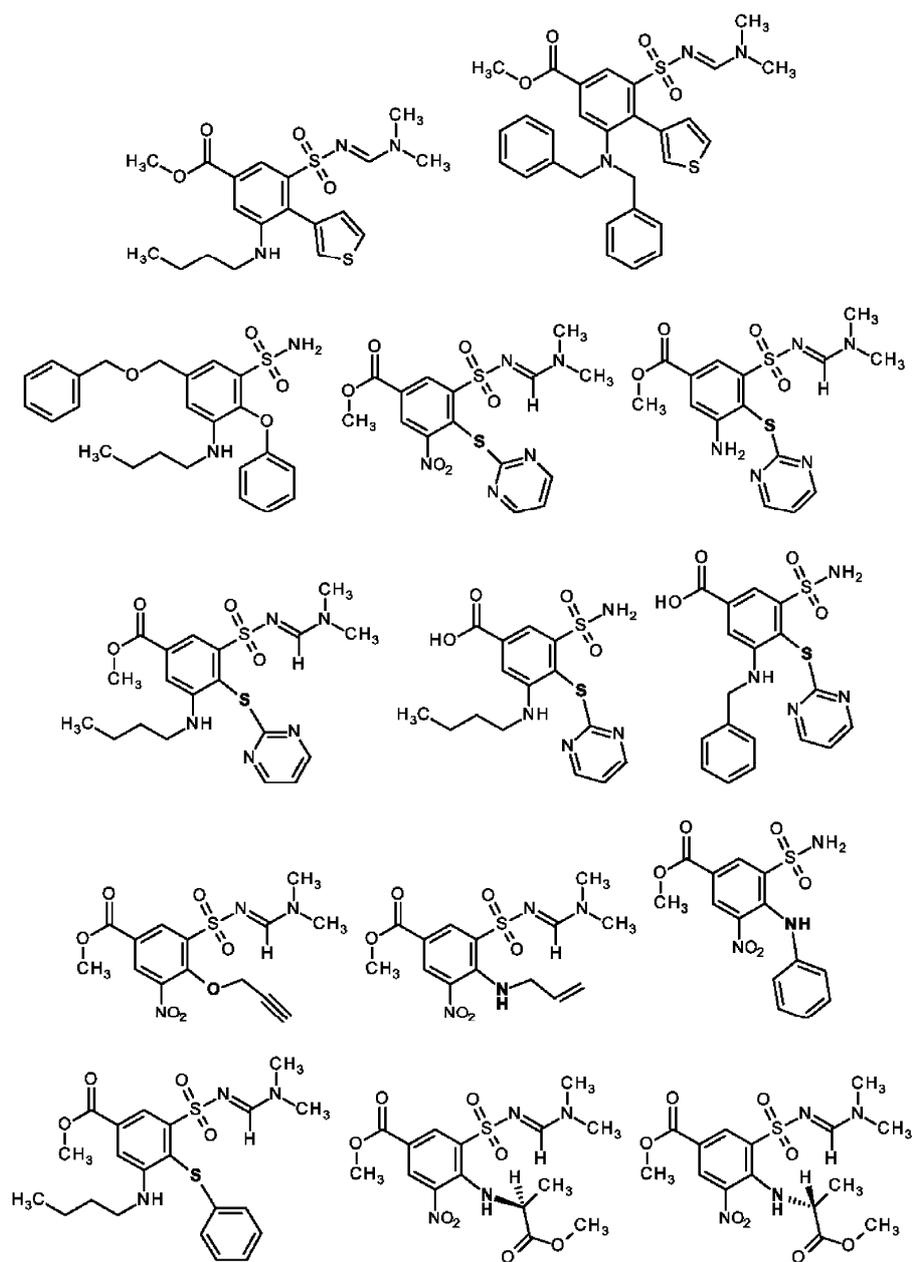
(13) Применение соединения, как определено в воплощении (1), *in vitro* в качестве ингибитора НКСС.

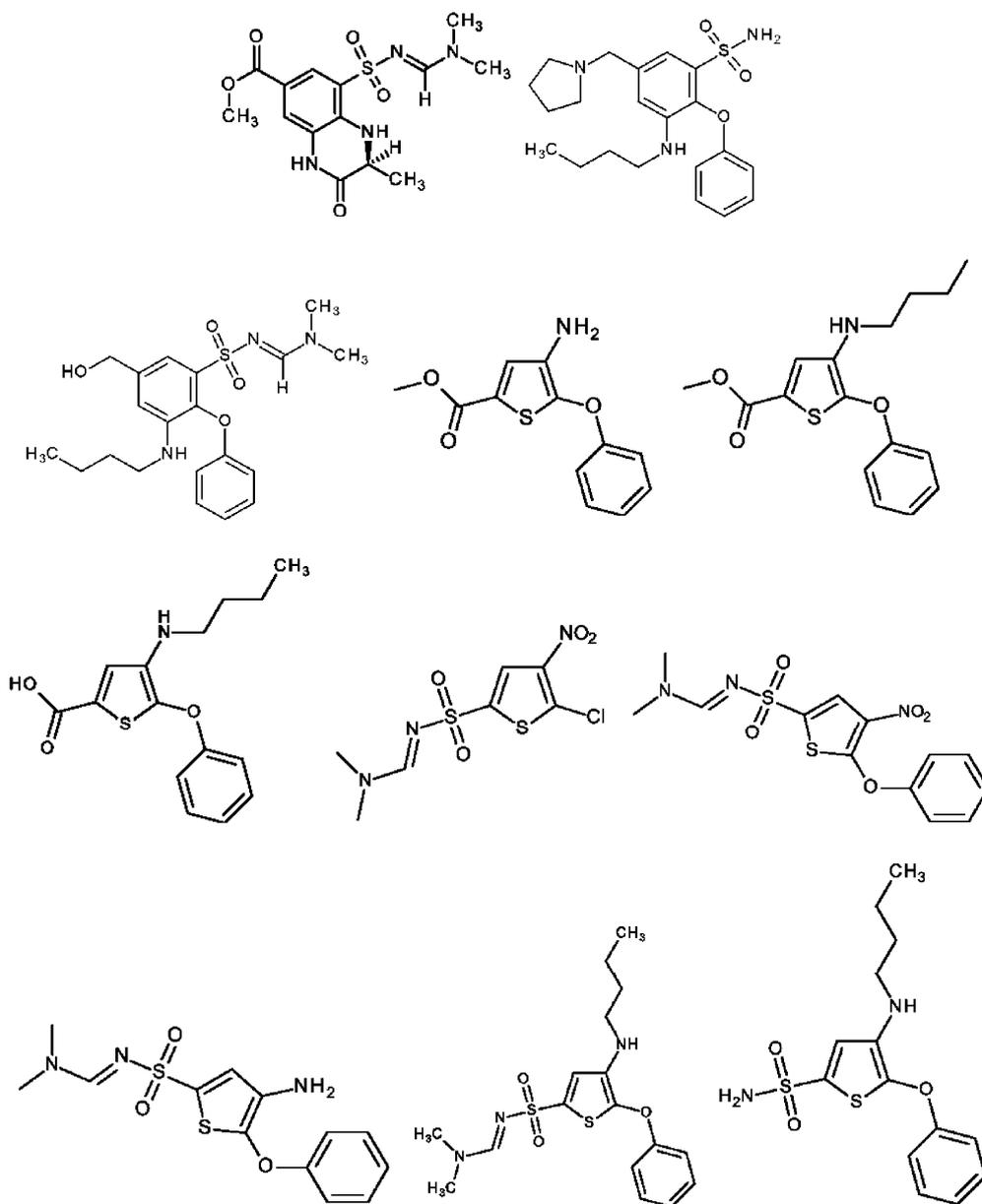
(14) Способ ингибирования НКСС *in vitro*, включающий применение соединения, как определено в воплощении (1).

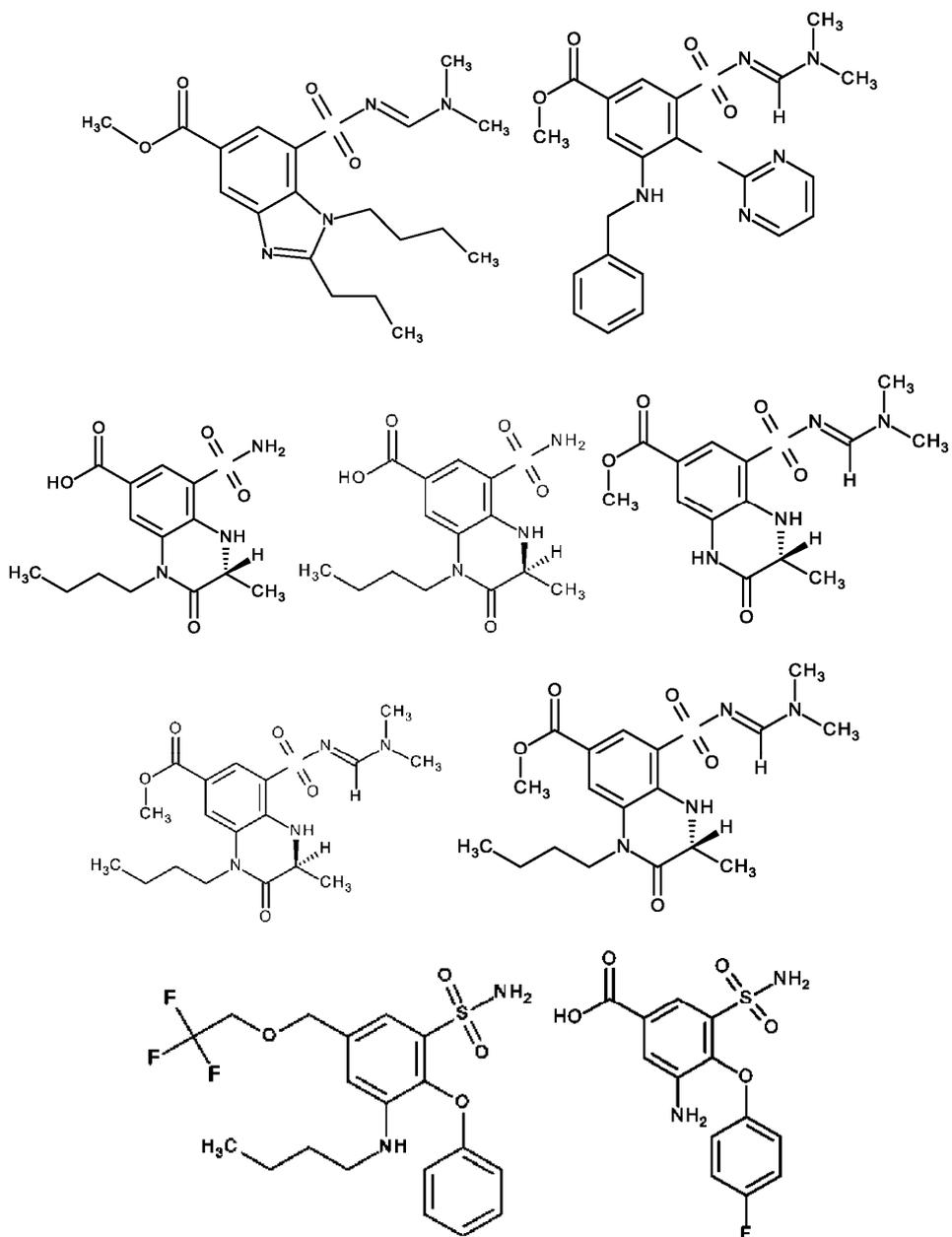
(15) Соединение любой из следующих формул или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват:



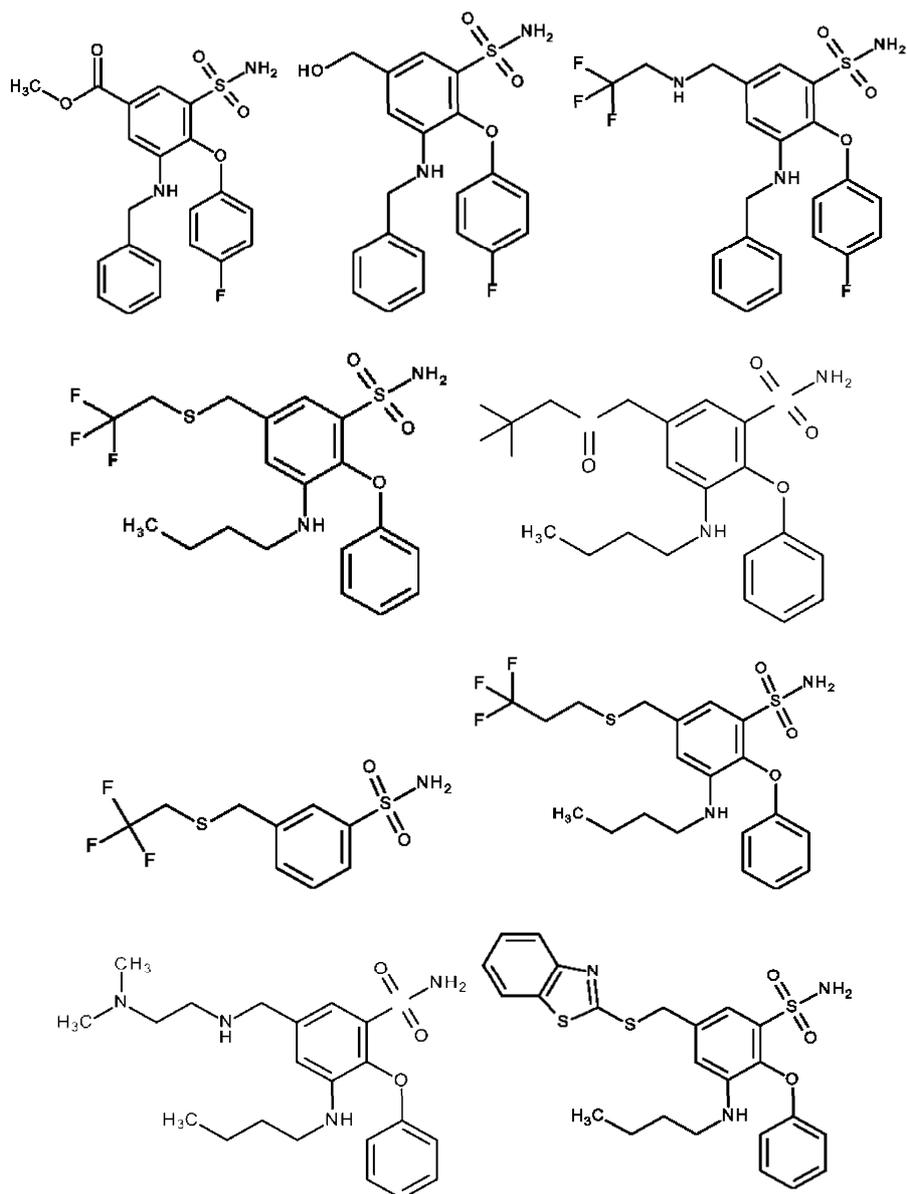


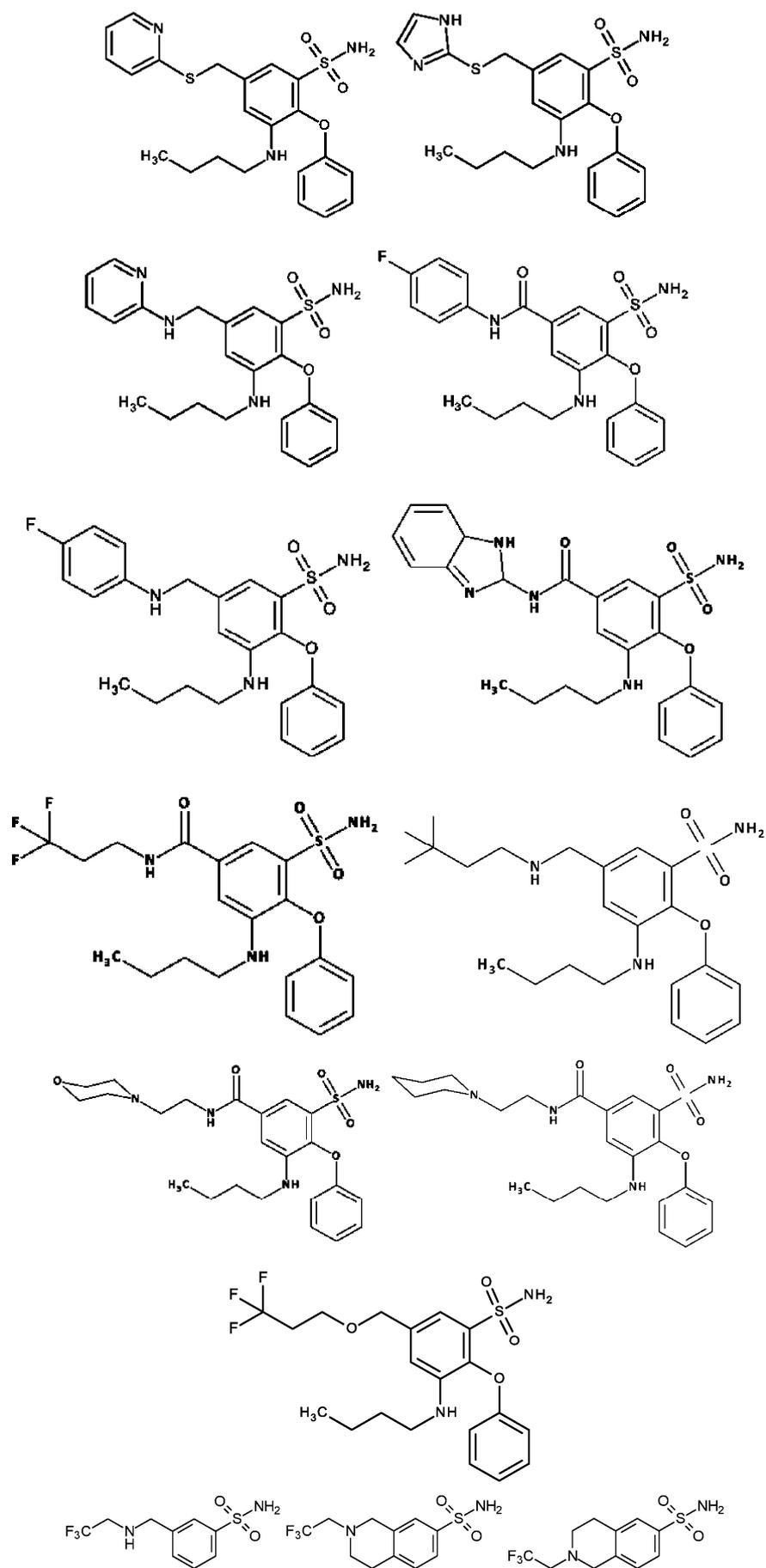






043772





(16) Соединение, как определено в воплощении (15), для применения в качестве лекарственного средства.

(17) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено в воплощении (15), и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Настоящее изобретение описано со ссылкой на приведенные ниже примеры, которые являются лишь иллюстративными и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения.

Примеры

Соединения, описанные в этом разделе, определены с помощью их химических формул и их соответствующих химических названий. В случае противоречия между любой химической формулой и соответствующим химическим названием, указанными в настоящем изобретении, следует отметить, что настоящее изобретение относится и к соединению, определенному с помощью химической формулы, и к соединению, определенному с помощью химического названия, и предпочтительно относится к соединению, определенному с помощью химической формулы.

Пример 1. Синтез различных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Общие методики.

Все химические вещества и растворители приобретали у поставщиков (Sigma Aldrich, Merck, Apollo Scientific и TCI Europe) и они являлись чистыми для анализа. Буметанид приобретали у фирмы OChem Inc., Des Plaines, IL, US.

За протеканием реакций следили с помощью тонкослойной хроматографии и для этого использовали алюминиевые пластины с покрытием из силикагеля F₂₅₄, выпускающиеся фирмой Merck.

При проведении колоночной хроматографии в качестве неподвижной фазы использовали силикагель 60, 70-230 меш, соответствующий стандарту ASTM, выпускающийся фирмой Merck.

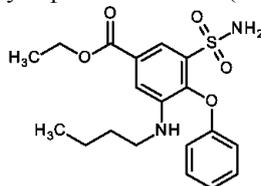
Температуры плавления определяли с помощью микроскопа с нагревательным столиком ThermoGalen Kofler.

Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР снимали с использованием Bruker Advance (200 и 50 МГц соответственно) и химические сдвиги приведены в част./млн относительно пика оставшегося растворителя и тетраметилсилана, использующегося в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектры снимали на спектрометре Shimadzu (GC-17A; MS-QP5050A). Интенсивность пика указана в процентах от интенсивности содержащегося в спектре наиболее интенсивного сигнала.

Элементный анализ проводили в Венском университете в лаборатории Mag. Johannes Theiner и все приведенные значения соответствуют рассчитанным значениям +/-0,4%.

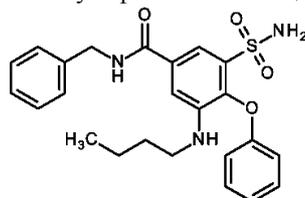
Этил-3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфоилбензоат (TEPS 1)



К суспензии 5 ммоль (1,82 г) буметанида в 3 мл EtOH в атмосфере аргона добавляли 11 ммоль (0,8 мл) SOCl₂ и перемешивали в течение ночи. После завершения превращения (следили с помощью ТСХ (тонкослойная хроматография), толуол/EtOAc, 6+4) смесь несколько раз экстрагировали 5% раствором NaHCO₃, насыщенным рассолом и водой. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этанола и получали 1,67 г (85%) TEPS 1.

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,05-7,92 (m, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,21-7,05 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,03-3,45 (br s, 1H), 3,21-3,01 (m, 2H), 1,41 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,3 1-1,07 (m, 4H), 0,95-0,76 (m, 3H).

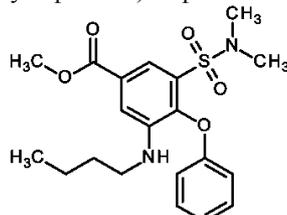
N-бензил-3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфоилбензамид (TEPS 2)



3 ммоль (1,09 г) буметанида растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли 3,38 ммоль (0,65 г) EDC·HCl (N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид). Через 5 мин добавляли 3,37 ммоль (0,52 г) HOBt (N-гидроксибензотриазол) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Затем добавляли 3 ммоль (328 мкл) бензиламина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь трижды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (толуол/этилацетат, 6+4) и с помощью перекристаллизации из 50% этанола.

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d): δ 7,55-7,45 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 7H), 7,14-7,02 (m, 1H), 6,96-6,80 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,59 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,23-1,01 (m, 2H), 0,79 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

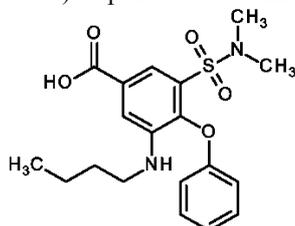
Метил-3-(бутиламино)-5-(диметилсульфамоил)-4-феноксibenзоат (TEPS 3)



3 ммоль (1,09 г) буметанида растворяли в 5 мл ДМФ (N,N-диметилформамид) и добавляли 9,9 ммоль (1,37 г) K_2CO_3 и 10 ммоль (0,62 мл) метилиодида. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и выливали в воду со льдом. Полученный осадок отфильтровывали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (толуол/этилацетат, 8+2).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d): δ 7,95 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,06 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,10 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,52-1,35 (m, 2H), 1,26-1,06 (m, 2H), 0,82 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

3-(Бутиламино)-5-(диметилсульфамоил)-4-феноксibenзойная кислота (TEPS 4)



3 ммоль (1,09 г) буметанида растворяли в 20 мл дихлорметана, затем добавляли 3,38 ммоль (0,65 г) EDC·HCl. Через 5 мин добавляли 3,37 ммоль (0,52 г) HOBT и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 3,01 ммоль (274 мкл) анилина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт перекристаллизовывали из EtOH и получали 3-(бутиламино)-4-фенокси-N-фенил-5-сульфамоилбензамид. 0,3 ммоль (0,265 г) 3-(бутиламино)-4-фенокси-N-фенил-5-сульфамоилбензамида растворяли в 4 мл метанола и 2 мл ТГФ (тетрагидрофуран). Затем добавляли 2 мл 1M раствора LiOH и смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь подкисляли 2M раствором HCl и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали раствором и сушили над Na_2SO_4 . Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении.

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d): δ 8,05 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 7,07 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91-6,79 (m, 2H), 3,13 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,53-1,37 (m, 2H), 1,29-1,08 (m, 2H), 0,83 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

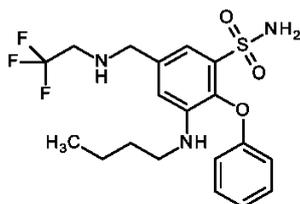
3-(Бутиламино)-5-(хлорметил)-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 76)



1 ммоль (0,35 г) 3-(бутиламино)-5-(гидроксиетил)-2-феноксibenзолсульфонамида (Toellner K et al., *Annals of Neurology* (2014), 75(4), 550-562) растворяли в 5 мл тионилхлорида и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Тионилхлорид выпаривали при пониженном давлении и вещество сушили в вакууме в течение 1 ч. Продукт очищали с помощью перекристаллизации из 70% MeOH и получали 0,34 г коричневых кристаллов (выход 92%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,43-7,27 (m, 3H), 7,08 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,02-6,79 (m, 3H), 4,88 (s, 2H) δ 4,57 (s, 2H), 3,07 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,54-1,33 (m, 2H), 1,28-1,08 (m, 2H), 0,83, $J=7,1$ Гц (t, 3H). МС (масс-спектрометрия) m/z : 368/370 M^+ .

3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-[(2,2,2-трифторэтиламино)метил]бензолсульфонамид (TEPS 5)

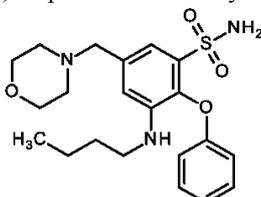


Общая методика А.

1 ммоль (369 мг) 3-(бутиламино)-5-(хлорметил)-2-феноксibenзол-сульфонамида (TEPS 76) растворяли в 3 мл диметилформаида (ДМФ). К смеси добавляли 2 ммоль (157 мкл) 2,2,2-трифторэтиламина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, протекание которой проверяли с помощью тонкослойной хроматографии, жидкие вещества выпаривали при пониженном давлении и получали белый неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 6+4) и перекристаллизации из 70% MeOH и получали 130 мг белых кристаллов (выход 30%).

¹H ЯМР (200 МГц, метанол-d₄) δ 7,34-7,18 (m, 3H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,94-6,83 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,09 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,26-1,06 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС m/z: 431 M⁺.

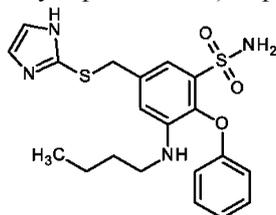
3-(Бутиламино)-5-(морфолинометил)-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 6)



TEPS 6 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 2 мл морфолина. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1 + 1) и перекристаллизации из EtOH и получали 130 мг бежевых кристаллов (выход 31%).

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,38-7,23 (m, 3H), 7,20-6,80 (m, 4H), δ 5,10 (s, 2H), 3,98-3,66 (m, 5H), 3,54 (s, 2H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,77-2,36 (m, 4H), 1,52-1,30 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,1 Гц, 3H). МС m/z: 419 M⁺.

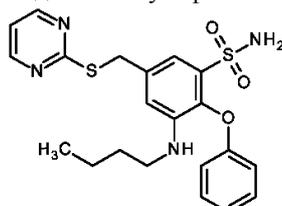
3-(Бутиламино)-5-(1H-имидазол-2-илсульфанилметил)-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 7)



TEPS 7 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 1 ммоль (100 мг) 2-меркаптоимидазола и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир/триэтиламин, 6+3+1) и перекристаллизации из 70% EtOH и получали 0,22 г белых кристаллов (выход 51%).

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,36-7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,95 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,42-1,26 (m, 2H), 1,22-1,02 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС m/z: 432 M⁺.

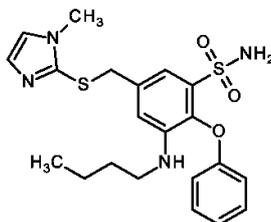
3-(Бутиламино)-2-феноксibenзол-5-(пиримидин-2-илсульфанилметил)бензолсульфонамид (TEPS 8)



TEPS 8 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 1 ммоль (112 мг) 2-меркаптопиримидина. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и перекристаллизации из 70% MeOH и получали 210 мг белых кристаллов (выход 47%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,18-6,83 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,80 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,17-2,91 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 2H), 1,26-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). МС m/z: 444 M^+ .

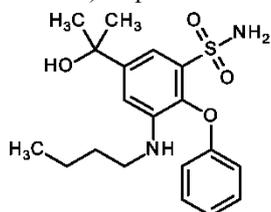
3-(Бутиламино)-5-[(1-метилимидазол-2-ил)сульфанилметил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 9)



TEPS 9 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 1 ммоль (114 мг) 2-меркапто-1-метилимидазола. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир/триэтиламин, 6+3 + 1) и перекристаллизации из 70% MeOH и получали 180 мг белых кристаллов (выход 40%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,33-7,08 (m, 5H), 7,07-6,91 (m, 3H), 6,81 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,65 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,75 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,98-2,81 (m, 2H), 1,17-0,99 (m, 2H), 0,77 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). МС m/z: 446 M^+ .

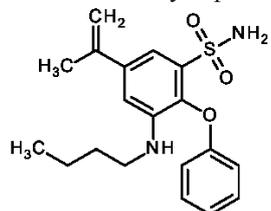
3-(Бутиламино)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 10)



К раствору 4 ммоль метил-3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамоилбензоата (WO 2013/087090) в 10 мл сухого ТГФ добавляли 15 мл раствора метилмагнийбромида (1,4 М в ТГФ) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через промежутки времени, равные 30 мин, 5 раз добавляли еще по 3 мл раствора метилмагнийбромида (1,4 М в ТГФ). После перемешивания в течение всего 3 ч реакцию останавливали 5% водным раствором NH_4Cl , что приводило к осаждению белого твердого вещества. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и дважды промывали водой и один раз рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/петролейный эфир, 1 + 1) и перекристаллизации из 70% EtOH и получали 1,06 г коричневого твердого вещества (выход 70%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,21 (m, 3H), CH (ароматический), 7,17-6,99 (m, 2H), 6,99-6,83 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). МС m/z: 378 M^+ .

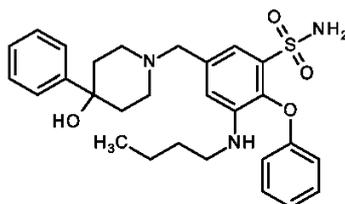
3-(Бутиламино)-5-изопропинил-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 11)



0,5 ммоль TEPS 10 растворяли в 5 мл тионилхлорида и смесь перемешивали в течение 1 дня. После завершения реакции тионилхлорид выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1 + 1) и перекристаллизации из 70% EtOH и получали 120 мг бежевого твердого вещества (выход 67%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,27 (m, 3H), 7,12-6,90 (m, 4H), 5,39 (s, 1H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,78 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,51-1,35 (m, 2H), 1,24-1,11 (m, 2H), 0,83 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z: 360 M^+ .

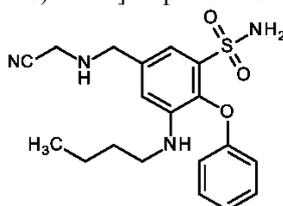
3-(Бутиламино)-5-[(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидил)метил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 12)



TEPS 12 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 1,2 ммоль (213 мг) 4-гидрокси-4-фенилпиперидина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/петролейный эфир, 1+1) и перекристаллизации из 70% MeOH и получали 210 мг белых кристаллов (выход 41%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,64-7,46 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 6H), 7,16-6,85 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 5,21-4,72 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 5=3,20-2,99 (m, 2H), 2,97-2,72 (m, 2H), 2,53 (t, J=10,8 Гц, 2H), 2,32-2,02 (m, 2H), 1,88-1,61 (m, 3H), 1,51-1,32 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,83 (t, J= 7,1 Гц, 3H). МС m/z: 510 М⁺.

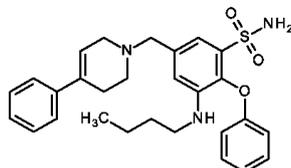
3-(Бутиламино)-5-[(цианометиламино)метил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 13)



TEPS 13 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 1,2 ммоль (167 мкл) триэтиламина и 1,2 ммоль (71 мкл) аминокетонитрила. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc /петролейный эфир, 1 + 1) и перекристаллизации из 70% EtOH и получали 180 мг бежевого порошкообразного вещества (выход 46%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,22 (m, 3H), 7,16-6,85 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,99-2,83 (d, 1H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H), 0,90-0,74 (m, 3H). МС m/z: 388 М⁺.

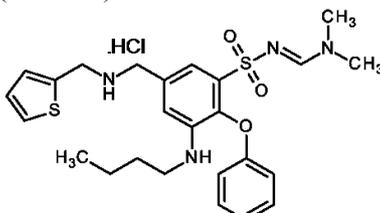
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-[(4-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил)метил]бензолсульфонамид (TEPS 14)



TEPS 14 получали в соответствии с общей методикой А, но вместо 2,2,2-трифторэтиламина добавляли 1,2 экв. 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 110 мг TEPS 14 (выход 29,3%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,54-7,21 (m, 9H), 7,07 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,00-6,83 (m, 2H), 5,607 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,00-3,72 (m, 3H), 3,50-3,28 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 2H), 1,54-1,32 (m, 2H), 1,28-1,06 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,1 Гц, 3H). МС m/z: 491 М⁺.

N'-[3-(бутиламино)-2-фенокси-5-[(2-тиенилметиламино)метил]фенил]сульфонил-N,N-диметилформамидингидрохлорид (TEPS 15)

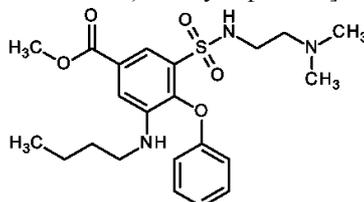


3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-[(2-тиенилметиламино)метил]бензолсульфонамид получали в соответствии с общей методикой А, но вместо анилина добавляли 1 ммоль (104 мкл) 2-тиофенметиламина. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1 + 1) и перекристаллизации из 70% EtOH, и получали 0,23 г бежевых кристаллов (выход 52%). 0,22 ммоль (0,100 г) 3-(бутиламино)-2-фенокси-5-[(2-тиенилметиламино)метил]бензолсульфонамида растворяли в 5 мл сухого ТГФ и добавляли 0,48 ммоль (0,068 мл) ДМФ-ДМА (N,N-диметилацетамид). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат). Затем полученное коричневое твердое вещество растворяли в сухом ТГФ и добавляли 3 мл 1М раствора

НCl в диэтиловом эфире. Осадившуюся соль с HCl отфильтровывали и получали бежевые кристаллы (выход 37,5%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 10,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, $J=1$ 1,9 Гц, 3H), 7,37-7,20 (m, 3H), 7,11-6,70 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,74 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,70 (d, $J=43,2$ Гц, 6H), 2,00-1,70 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 2H), 1,23-1,00 (m, 2H), 0,76 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

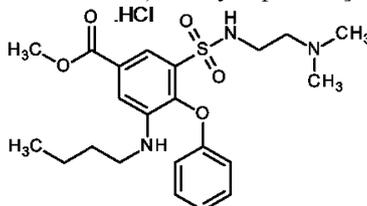
Метил-3-(бутиламино)-5-[2-(диметиламино)этилсульфамойл]-4-феноксibenзоат (TEPS 16)



0,19 ммоль (0,087 г) Метил-3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойлбензоата (WO 2013/087090) растворяли в 5 мл ДМФ и добавляли 1,3 ммоль (0,188 г) 2-диметиламиноэтилхлорид·HCl и 2,2 ммоль (0,304 г) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 дней и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир/триэтиламин, 3+6,5+0,5) и получали белое порошкообразное вещество (выход 39,6%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,29 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,06 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,26-3,07 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,51-1,35 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). МС m/z: 449 M^+ .

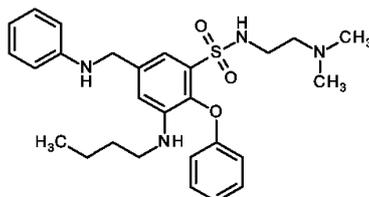
Метил-3-(бутиламино)-5-[2-(диметиламино)этилсульфамойл]-4-феноксibenзоат (TEPS 17)



TEPS 16 растворяли в сухом ТГФ и добавляли 3 мл 1М раствора HCl в диэтиловом эфире. Осадившуюся соль с HCl отфильтровывали и получали белое порошкообразное вещество (выход 92,5%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 11,28 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 7,02 (t, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (d, $J=22,4$ Гц, 4H), 3,09 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 1,52-1,32 (m, 2H), 1,28-1,07 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

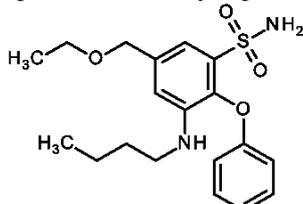
5-(Анилинометил)-3-(бутиламино)-N-[2-(диметиламино)этил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 18)



0,5 ммоль (0,213 г) 5-(анилинометил)-3-(бутиламино)-2-феноксibenзолсульфонамида (Lykke K et al., British Journal of Pharmacology (2015), 172(18), 4469-4480) растворяли в 5 мл ДМФ и добавляли 2 ммоль (0,288 г) 2-диметиламиноэтилхлорид·HCl и 2 ммоль (0,278 г) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир/триэтиламин, 3+6,5+0,5) и получали коричневое твердое вещество (выход 38,3%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,42-7,09 (m, 6H), 7,08-6,84 (m, 4H), 6,83-6,58 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,83 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,41-1,27 (m, 2H), 1,19-1,03 (m, 2H), 0,79 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). МС m/z: 496 M^+ .

3-(Бутиламино)-5-(этоксиметил)-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 19)

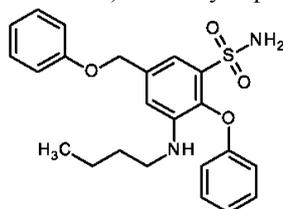


0,27 ммоль (100 мг) TEPS 76 растворяли в ацетонитриле и добавляли 0,44 ммоль (34 мкл) этиоксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем добавляли

еще 0,15 ммоль (12 мкл) этиоксида натрия. После завершения реакции добавляли 5% водный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из EtOH и получали 38 мг коричневого твердого вещества (выход 22,7%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,39-7,23 (m, 3H), 7,20-6,80 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,59 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,05 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,52-1,33 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,23-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). МС m/z : 378 M^+ .

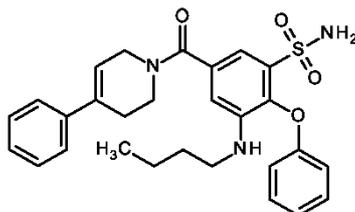
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(феноксиметил)бензолсульфонамид (TEPS 20)



0,64 ммоль (60 мг) Фенола растворяли в 5 мл ДМФ и в течение 15 мин тремя порциями 0,54 ммоль (200 мг) TEPS 76 добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 5% водный раствор NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 43 мг TEPS 20 (выход 15,6%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,62-7,20 (m, 6H), 7,19-6,83 (m, 6H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,04 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,53-1,30 (m, 2H), 1,29-1,01 (m, 2H), 0,81 (t, $J=6,0$ Гц, 3H). МС m/z : 426 M^+ .

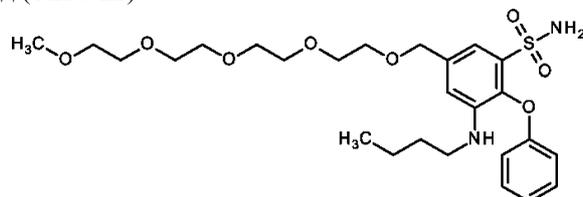
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(4-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбонил)бензолсульфонамид (TEPS 21)



1 ммоль (364 мг) буметанида и 1,1 ммоль (179 мг) КДИ добавляли к сухому ТГФ. После образования прозрачного раствора добавляли 1,3 ммоль (200 мг) 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 5% водный раствор NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт перекристаллизовывали из EtOH и получали 294 мг белого порошкообразного вещества (выход 58%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,59-7,21 (m, 8H), 7,20-6,79 (m, 4H), 6,39-5,78 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,47-4,07 (m, 2H), 4,02-3,61 (m, 2H), 3,05 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,63 (s-br, 2H), 1,52-1,29 (m, 2H), 1,29-1,03 (m, 2H), 0,80 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). МС m/z : 505 M^+ .

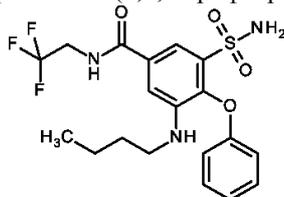
3-(Бутиламино)-5-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этоксиметил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 22)



0,27 ммоль (100 мг) TEPS 76 растворяли в 3 мл сухого ТГФ, затем добавляли 22 мг NaNH и 63 мкл тетраэтиленгликоля. После завершения реакции добавляли 5% водный раствор NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 40 мг TEPS 22 (выход 27%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,28-7,14 (m, 3H), 7,06-6,73 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,86-3,39 (m, 14H), 3,27 (m, 2H), 2,97 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,54-0,97 (m, 7H), 0,74 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z : 540 M^+ .

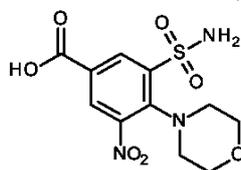
3-(Бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойл-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (TEPS 23)



К раствору 1 ммоль (364 мг) буметанида в 5 мл сухого ТГФ добавляли 1,2 ммоль (194 мг) 1,1-карбонилдиимдазола (КДИ) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался буметанид, добавляли 2 ммоль (157 мкл) трифторэтиламина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь выливали в 20 мл 5% раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Затем органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из EtOH и получали 159 мг белого порошкообразного вещества (выход 36%).

^1H ЯМР (200 МГц, метанол- d_4) δ 7,73 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,38-7,20 (m, 2H), 7,14-6,98 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 4,10 (q, $J=9,3$ Гц, 2H), 3,13 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,56-1,34 (m, 2H), 1,30-1,03 (m, 3H), 0,82 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z: 445 M^+ .

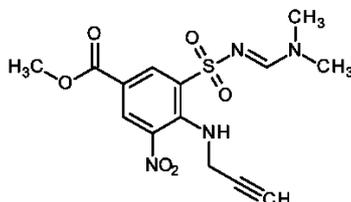
4-Морфолино-3-нитро-5-сульфамойлбензойная кислота (TEPS 24)



1 ммоль (280 мг) 4-хлор-3-нитро-5-сульфамойлбензойной кислоты растворяли в 2 мл морфолина и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из воды и получали 222 мг желтых кристаллов (выход 67%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6 (ДМСО-диметилсульфоксид)) δ 14,02 (s, 1H), 8,86-8,71 (m, 1H), 8,61-8,43 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 4,18-3,57 (m, 4H), 3,28-3,07 (m, 4H).

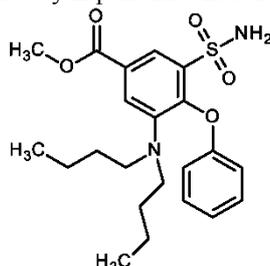
Метил-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитро-4-(проп-2-иниламино)бензоат (TEPS 25)



1 ммоль (350 мг) TEPS 28 растворяли в 5 мл ацетонитрила и добавляли 2 ммоль (276 мг) K_2CO_3 и 1,1 ммоль (70 мкл) пропаргиламина. Смесь перемешивали в течение ночи и после того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 28, ее экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении и полученное коричневое твердое вещество перекристаллизовывали из 70% этанола и получали 108 мг коричневых кристаллов (выход 30%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53-8,39 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,29 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,31-4,07 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,26 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,94 (s, 1H).

Метил-3-(дибутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойлбензоат (TEPS 26) (WO 2013/087090)

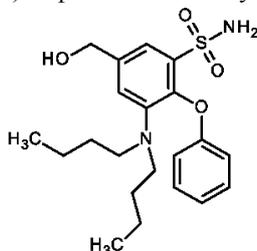


2 ммоль (228 мкл) Масляного альдегида добавляли к раствору 1 ммоль метил-3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойлбензоата (WO 2013/087090) в 10 мл 1,2-дихлорэтана. К этому раствору добавляли 1,5 ммоль (87 мкл) уксусной кислоты. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 2 ч добавляли 3 ммоль (0,64 г) триацетоксиборгидрида натрия ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) и смесь перемешивали в течение ночи.

После завершения реакции добавляли 10 мл воды и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и промывали рассолом. Затем органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и перекристаллизовывали из EtOH и получали 223 мг белых кристаллов (выход 51%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37-7,15 (m, 2H), 7,14-6,97 (m, 1H), 6,93-6,73 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,12-3,79 (m, 3H), 3,02 (t, $J=7,2$ Гц, 4H), 1,35-1,09 (m, 4H), 1,10-0,92 (m, 4H), 0,77 (t, $J=6,8$ Гц, 6H). МС m/z: 434 M^+ .

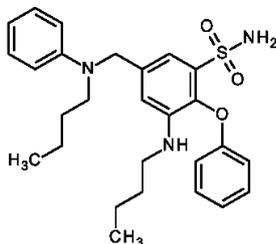
3-(Дибутиламино)-5-(гидроксибензил)-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 27) (WO 2013/087090)



1 ммоль TEPS 26 растворяли в 5 мл безводного ТГФ и перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре. Затем добавляли 2 мл 1 М раствора ДИБАЛ-Н (диизобутилалюминийгидрид) в толуоле. Через 1, 2, 3 и 4 ч соответственно добавляли еще по 1 мл 1М раствора ДИБАЛ-Н в толуоле и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 26, смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали 5% водным раствором NH_4Cl , что приводило к осаждению гелеобразного вещества. Затем осадок растворяли в 2 н. растворе HCl и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои трижды промывали водой, один раз рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Жидкие вещества выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью перекристаллизации из этанола и получали 360 мг бежевого порошкообразного вещества (выход 89%).

^1H ЯМР (200 МГц, метанол- d_4) δ 7,63 (brs, 1H), 7,40 (brs, 1H), 7,32-7,14 (m, 2H), 7,00 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,13 (t, $J=7,4$ Гц, 4H), 1,43-0,92 (m, 8H), 0,78 (t, $J=7,0$ Гц, 6H). МС m/z: 406 M^+ .

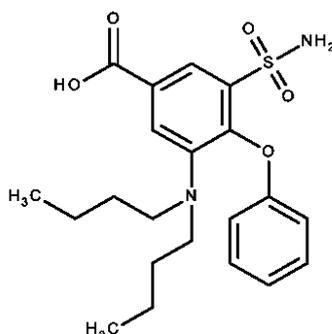
3-(Бутиламино)-5-[(N-бутиланилино)метил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 28)



2 ммоль (180 мкл) Масляного альдегида добавляли к раствору 1 ммоль 5-(анилинометил)-3-(бутиламино)-2-феноксibenзолсульфонамида (Lykke K et al., British Journal of Pharmacology (2015), 172(18), 4469-4480) в 10 мл 1,2-дихлорэтана. К этому раствору добавляли 2 ммоль (116 мкл) уксусной кислоты и 3 ммоль (0,64 г) триацетоксиборогидрида натрия ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) и смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью 10 мл воды и 20 мл дихлорметана. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и затем выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 312 мг белого порошкообразного вещества (выход 58%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,89 (s, 1H), 7,45-7,15 (m, 5H), 7,00 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,89-6,59 (m, 6H), 4,52 (s, 2H), 3,41 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,49-1,17 (m, 6H), 1,18-0,87 (m, 4H), 0,73 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z: 536 M^+ .

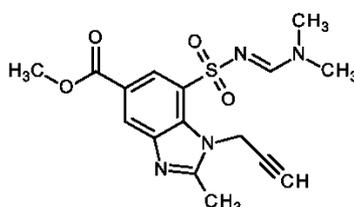
3-(Дибутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойлбензойная кислота (TEPS 29) (WO 2013/087090)



1 ммоль (434 мг) TEPS 26 растворяли в 3 мл MeOH и добавляли 2 мл 2 н. раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 26, раствор подкисляли 2 н. раствором HCl и полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме и получали 380 мг белого порошкообразного вещества (90% выход).

^1H ЯМР (200 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,37-7,15 (m, 2H), 7,02 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,10 (t, $J=7,2$ Гц, 4H), 1,38-1,15 (m, 4H), 1,13-0,93 (m, 4H), 0,78 (t, $J=7,1$ Гц, 6H).

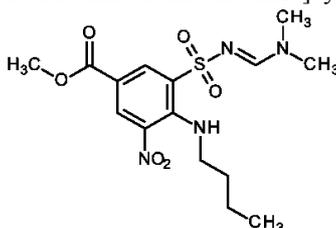
Метил-7-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-2-метил-1-проп-2-инилбензимидазол-5-карбоксилат (TEPS 30)



1 ммоль TEPS 25 (368 мг) добавляли к 15 мл этанола и 3 мл диоксана, эту смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли 10 ммоль хлорида аммония (535 мг) в 6 мл воды. Тремя порциями через промежутки времени, равные 2 мин, добавляли 4 ммоль порошкообразного железа (223 мг). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение еще 2,5 ч до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 25. Смесь охлаждали до 60°C и затем трижды экстрагировали с помощью 25 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат) и перекристаллизации из метанола и получали 90 мг белых кристаллов (выход 25%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,80 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,38 (t, $J=5,0, 2,5$ Гц, 2H). МС m/z : 362 M^+ .

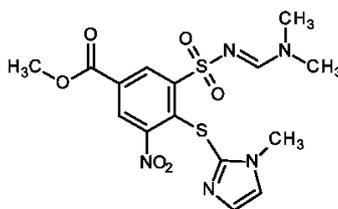
Метил-4-(бутиламино)-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоат (TEPS 31)



К суспензии 3 ммоль (842 мг) 4-хлор-3-нитро-5-сульфамойлбензойной кислоты в 3 мл H_2O осторожно добавляли 10,8 ммоль (907 мг) NaHCO_3 , затем 6 ммоль (595 мкл) бутиламина. Полученный раствор перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли 10 мл H_2O и затем смесь подкисляли путем добавления 2 н. раствора HCl. Затем смесь охлаждали и осадок отфильтровывали и получали 825 мг белых кристаллов (выход 86,6%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 8,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 164,7, 159,1, 143,7, 136,8, 133,1, 132,2, 129,5, 116,1, 52,3, 46,6, 41,8, 35,8, 32,1, 19,9, 13,7. МС m/z : 387 M^+ .

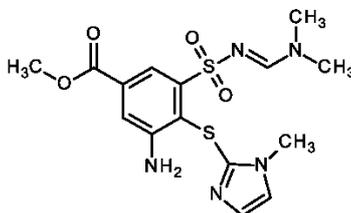
Метил-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-(1-метилимидазол-2-ил)сульфанил-5-нитробензоат (TEPS 32)



К 10 мл ацетонитрила добавляли 3 ммоль (1,05 г) метил-4-хлор-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата (WO 2012/018635), 3,3 ммоль (376 мг) 2-меркапто-1-метилимидазола и 6,6 ммоль (910 мг) K_2CO_3 . Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался метил-4-хлор-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоат, реакционную смесь разбавляли с помощью 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из этанола и получали 1,04 г желтых кристаллов (выход 81%).

1H ЯМР (200 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,66 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,92 (s, 3H). МС m/z: не найдено.

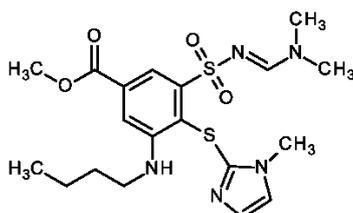
Метил-3-амино-5-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-(1-метилимидазол-2-ил)сульфанилбензоат (TEPS 33)



1 ммоль TEPS 32 (428 мг) добавляли к 15 мл этанола и 3 мл диоксана, эту смесь нагревали до $85^\circ C$ и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли 10 ммоль хлорида аммония (535 мг) в 6 мл воды. Тремя порциями через промежутки времени, равные 2 мин, добавляли 4 ммоль порошкообразного железа (223 мг). Реакционную смесь перемешивали при $85^\circ C$ в течение еще 2,5 ч до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 32. Смесь охлаждали до $60^\circ C$ и затем трижды экстрагировали с помощью 25 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат) и получали 290 мг желтого твердого вещества (выход 73%).

1H ЯМР (200 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,25 (s, 1H), 7,79 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). МС m/z: невозможно определить с помощью ИЭУ-МС (ИЭУ - ионизация электронным ударом).

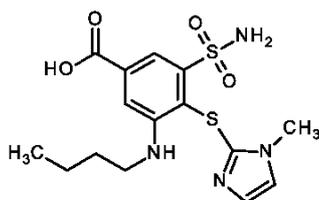
Метил-3-(бутиламино)-5-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-(1-метилимидазол-2-ил)сульфанилбензоат (TEPS 34)



2 ммоль (228 мкл) Бутилоксида добавляли к раствору 1 ммоль TEPS 33 в 10 мл 1,2-дихлорэтана. К этому раствору добавляли 1,5 ммоль (87 мкл) уксусной кислоты. Затем в течение 2 ч добавляли 3 ммоль (0,64 г) триацетоксиборгидрида натрия ($NaBH(OAc)_3$) и смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь выливали в 30 мл воды. Реакционную смесь дважды экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали рассолом. Затем органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) и получали 234 мг желтого порошкообразного вещества (выход 52%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,10 (d, $J=17,3$ Гц, 8H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,43-1,15 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z: 453 M^+ .

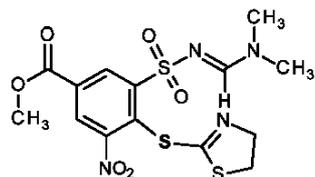
3-(Бутиламино)-4-(1-метилимидазол-2-ил)сульфанил-5-сульфамойл-бензойная кислота (TEPS 35)



1 ммоль (454 мг) TEPS 34 растворяли в 3 мл MeOH и добавляли 2 мл 2 н. раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 34, раствор подкисляли 2 н. раствором HCl и полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH и получали 346 мг желтых кристаллов (выход 90%).

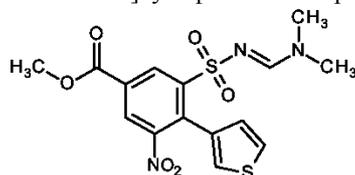
^1H ЯМР (200 МГц, метанол- d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,03 (dd, $J=4,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,28-3,10 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 2H), 0,92 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). МС: невозможно определить с помощью ИЭУ.

Метил-4-(4,5-дигидро-2-илсульфанил)-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоат (TEPS 36)



В трехгорлой колбе 1 ммоль метил-4-хлор-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата (350 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Затем в колбу добавляли 1,2 ммоль 2-меркаптотиазолина (ММ (молекулярная масса) = 119,21 г/моль; 143 мг) и 2 ммоль K_2CO_3 (ММ=138 г/моль; 276 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и ее трижды экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3). Получали 283 мг желтого кристаллического твердого вещества (выход 78,0%).

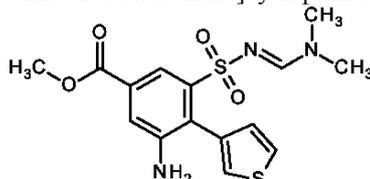
Метил-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитро-4-(3-тиенил)бензоат (TEPS 39)



1 ммоль метил-4-хлор-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата (320 мг) растворяли в 3 мл диоксана. Затем добавляли 1,3 ммоль (167 мг) 3-тиенилбороновой кислоты, 3 ммоль (414 мг) карбоната калия и 100 мг тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0). Реакционный сосуд продували аргоном, смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 278 мг коричневого твердого вещества (выход 70%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 9,13 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,60-7,29 (m, 2H), 7,22-7,07 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). МС m/z: 398 M^+ .

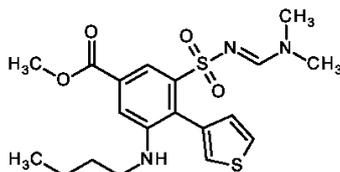
Метил-3-амино-5-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-(3-тиенил)бензоат (TEPS 40)



1 ммоль TEPS 39 (397 мг) добавляли к 15 мл этанола и 3 мл диоксана и эту смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли 10 ммоль хлорида аммония (535 мг) в 6 мл воды. Тремя порциями через промежутки времени, равные 2 мин, добавляли 4 ммоль порошкообразного железа (223 мг). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение еще 2,5 ч до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 39. Смесь охлаждали до 60°C и затем трижды экстрагировали с помощью 25 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 334 мг желтого твердого вещества (выход 90%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,18-7,02 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). МС m/z: 367 М $^+$.

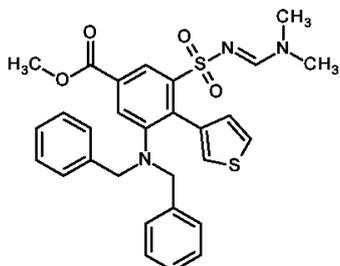
Метил-3-(бутиламино)-5-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-(3-тиенил)бензоат (TEPS 41)



1 ммоль (367 мг) TEPS 40 растворяли в 5 мл ацетонитрила. Затем добавляли 3 ммоль (408 мг) K_2CO_3 и 3 ммоль (3418 мкл) бутилйодида. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 дней. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 20 мл воды и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/толуол, 1 + 1) и получали 90 мг белого порошкообразного вещества (выход 21,0%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,37 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52-7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,13-7,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,56-1,35 (m, 2H), 1,32-1,12 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС m/z: 424 М $^+$.

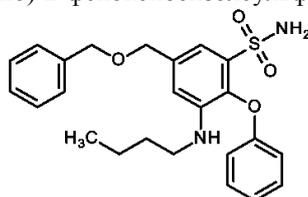
Метил-3-(дибензиламино)-5-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-(3-тиенил)бензоат (TEPS 42)



1 ммоль (367 мг) TEPS 40 растворяли в 5 мл ацетонитрила. Затем добавляли 2 ммоль (276 мг) K_2CO_3 и 2 ммоль (238 мкл) бензилбромид. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 20 мл воды и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/толуол, 1,5+8,5) и получали 193 мг белого порошкообразного вещества (выход 35%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,43-7,28 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 8H), 7,07 (s, 1H), 7,03-6,88 (m, 5H), 4,04-3,80 (m, 7H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). МС m/z: 547 М $^+$.

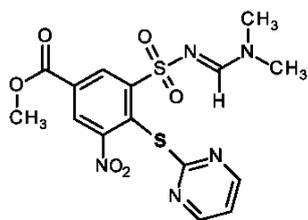
5-(Бензилоксиметил)-3-(бутиламино)-2-феноксипензолсульфонамид (TEPS 43)



К 10 мл сухого ТГФ добавляли 1,5 ммоль (37 мг) NaNH и 1,1 ммоль (114 мкл) бензилового спирта. Раствор перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли 1 ммоль (369 мг) TEPS 76. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 76, реакционную смесь сушили при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 100 мг белого порошкообразного вещества (выход 22%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,51-7,20 (m, 8H), 7,06 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,00-6,88 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,05 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,57-1,29 (m, 2H), 1,29-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС m/z: 440 М $^+$.

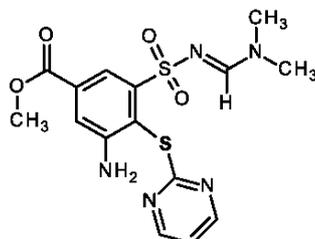
Метил-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитро-4-пиримидин-2-илсульфанилбензоат (TEPS 44)



В трехгорлой колбе 1 ммоль метил-4-хлор-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата (350 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Затем в колбу добавляли 1,2 ммоль 2-меркаптопиримидина (ММ=112,15 г/моль; 135 мг) и 2 ммоль K_2CO_3 (ММ=138 г/моль; 276 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и за протеканием реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3). Смесь трижды экстрагировали этилацетатом и промывали водой (2×15 мл) и рассолом (1×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3). Получали 408 мг желтого кристаллического твердого вещества (выход 95,9%).

1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,68 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,24 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,31 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$) δ 163,6, 161,1, 154,1, 147,2, 133,0, 132,9, 128,3, 63,4, 53,3, 42,0, 36,2, 36,0. МС m/z: 426 M^+ .

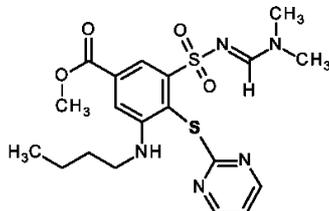
Метил-3-амино-5-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-пиримидин-2-илсульфанилбензоат (TEPS 45)



В трехгорлой колбе 0,96 ммоль TEPS 44 (408 мг) при кипячении с обратным холодильником растворяли в 20 мл EtOH и 10 мл диоксана. Затем 9,8 ммоль NH_4Cl (ММ=53,49 г/моль; 524 мг) растворяли в 12,5 мл H_2O и добавляли в реакционный сосуд. Через 5 мин тремя порциями добавляли 3,84 ммоль Fe (ММ=55,85 г/моль; 215 мг). Затем реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. EtOH и диоксан удаляли при пониженном давлении, затем добавляли дихлорметан и H_2O . Продукт экстрагировали дихлорметаном и органический слой промывали с помощью 2×15 мл H_2O и рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и дихлорметан удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 144 мг оранжевых кристаллов (выход 37,9%).

1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,56 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,33 (d, J=4,7 Гц, 2H), 8,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 5H), 3,18 (s, 2H), 2,93 (d, J=12,3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 164,8, 160,8, 157,8, 146,2, 143,8, 130,7, 122,0, 114,0, 66,3, 52,7, 41,1, 35,4. МС m/z: 397 M^+ .

Метил-3-(бутиламино)-5-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-пиримидин-2-илсульфанилбензоат (TEPS 46)

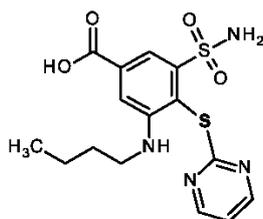


В круглодонной колбе 0,36 ммоль TEPS 45 (144 мг) растворяли в ДМФ. Затем в реакционный сосуд добавляли 0,45 ммоль K_2CO_3 (63 мг) и 0,45 ммоль бутилийодида (51,1 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем ДМФ удаляли при пониженном давлении. Продукт экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали с помощью H_2O и рассолом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 143 мг оранжевых кристаллов (выход 87,9%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 9,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,68-8,44 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 6,87 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,87 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 1,39 (dd, J=15,1, 7,0 Гц, 2H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$) δ 166,0, 161,2, 159,2, 158,1, 146,4, 143,6, 131,0, 125,3, 123,6, 123,0, 113,8, 52,5, 41,6, 37,0, 35,6, 31,5, 22,2, 13,6. МС m/z: 451 M^+ .

3-(Бутиламино)-4-пиримидин-2-илсульфанил-5-сульфамойлбензойная кислота (TEPS 47)

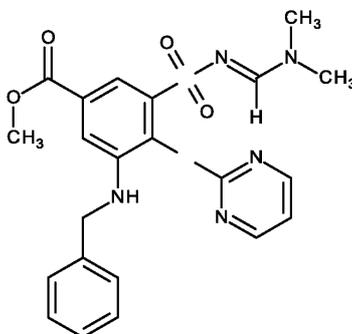
043772



В круглодонной колбе 0,28 ммоль ТЕПС 46 (136 мг) растворяли в 20 мл MeOH и 7 мл 2 н. раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении. Водный слой выливали в стакан и подкисляли 2 н. раствором HCl. Затем полученный осадок экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью H₂O и рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 104 мг бежевого порошкообразного вещества (выход 89%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 9,36-8,88 (m, 2H), 8,59 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,23 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,01 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,82 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,46 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,34-1,05 (m, 3H), 0,73 (t, J=7,2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,2, 159,3, 158,5, 148,5, 143,6, 131,2, 126,0, 123,7, 121,7, 114,2, 35,8, 30,8, 21,4, 13,3. МС m/z: 382 M⁺.

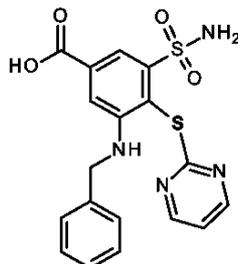
Метил-3-(бензиламино)-5-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-пиримидин-2-илсульфанилбензоат (ТЕПС 83)



В круглодонной колбе 0,36 ммоль ТЕПС 45 (144 мг) растворяли в ДМФ и в реакционный сосуд добавляли 0,43 ммоль K₂CO₃ (ММ=138 г/моль; 60 мг) и 0,43 ммоль бензилбромида (ММ=171,04 г/моль; 5=1,44 г/см³; 51,3 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. За протеканием реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и ДМФ удаляли при пониженном давлении. Продукт экстрагировали с помощью 2×15 мл этилацетата и органический слой промывали с помощью 2×15 мл H₂O и 1×20 мл рассола. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 144 мг бежевых/коричневых кристаллов (выход 82,4%).

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 9,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,44 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,23-7,00 (m, 5H), 6,81 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ 166,0, 161,3, 159,1, 157,9, 146,8, 144,4, 136,7, 131,5, 129,1, 128,6, 127,3, 123,4, 123,1, 113,9, 52,6, 41,9, 41,6, 35,8, 29,8. МС m/z: 485 M⁺.

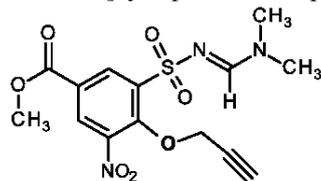
3-(Бензиламино)-4-пиримидин-2-илсульфонил-5-сульфамойлбензойная кислота (ТЕПС 48)



В круглодонной колбе 0,28 ммоль ТЕПС 83 (136 мг) растворяли в 20 мл MeOH и 7 мл 2 н. раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении. Водный слой выливали в стакан и подкисляли 2 н. раствором HCl. Затем полученный осадок экстрагировали этилацетатом и промывали с помощью H₂O и рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 104 мг бежевого порошкообразного вещества (выход 89,2%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,23 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,24-6,92 (m, 5H), 4,09 (s, 2H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,2, 158,8, 158,2, 149,0, 144,3, 136,5, 131,8, 128,9, 128,3, 127,1, 123,3, 122,8, 121,3, 114,2, 29,0. МС m/z: невозможно определить с помощью ИЭУ.

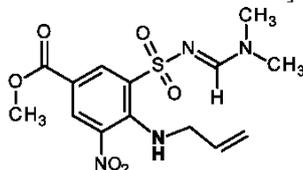
Метил-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитро-4-проп-2-иноксибензоат (TEPS 49)



В атмосфере аргона 1,5 ммоль (60 мг) NaNH через промежутки времени, равные 5 мин, промывали тремя порциями сухого ТГФ (6 мл). После того, как ТГФ добавляли третий раз, добавляли 1,1 ммоль (64 мкл) пропаргильового спирта и 1 ммоль (320 мг) метил-4-хлор-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, за протеканием которой следили с помощью тонкослойной хроматографии, смесь трижды экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении и полученное оранжевое твердое вещество перекристаллизовывали из 96% этанола и получали 83 мг оранжевых кристаллов (выход 15%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,96 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,04 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,69 (t, $J=2,5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 163,7, 161,4, 151,7, 144,9, 139,9, 135,3, 130,5, 127,3, 77,8, 77,5, 64,7, 53,2, 42,0, 35,9. МС m/z: 370 M^+ .

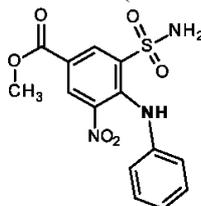
Метил-4-(аллиламино)-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоат (TEPS 50)



1 ммоль (320 мг) метил-4-хлор-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата растворяли в 5 мл ацетонитрила и добавляли 2 ммоль (276 мг) K_2CO_3 и 1,1 ммоль (70 мкл) аллиламина. Смесь перемешивали в течение ночи и после того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался метил-4-хлор-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоат, ее экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении и полученное желтое твердое вещество перекристаллизовывали из 70% этанола и получали 78 мг желтых кристаллов (выход 21,1%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,04-5,71 (m, 1H), 5,49-5,30 (m, 1H), 5,29-5,18 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 164,6, 159,1, 143,3, 137,3, 133,1, 132,8, 132,2, 130,3, 118,8, 116,9, 52,4, 49,1, 41,8, 35,9. МС m/z: 371 M^+ .

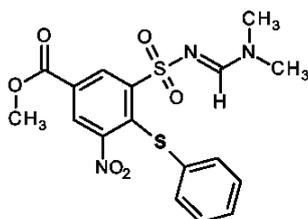
Метил-4-анилино-3-нитро-5-сульфамойлбензоат (TEPS 51)



К раствору 10 ммоль (2,947 г) метил-3-(бензиламино)-5-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-фенилсульфанилбензоата в 50 мл ацетонитрила добавляли 24 ммоль анилина (2,191 мл) и 20 ммоль K_2CO_3 (2,764 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, за протеканием которой следили с помощью тонкослойной хроматографии, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и затем выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из EtOH (70%) и получали 3,40 г оранжевых кристаллов (выход 97%).

^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,37-7,22 (m, 2H), 7,09 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,03-6,89 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, DMSO) δ 163,8, 140,2, 139,3, 137,7, 133,9, 133,2, 131,1, 129,3, 124,5, 119,4, 119,3, 52,6. МС m/z: 351 M^+ .

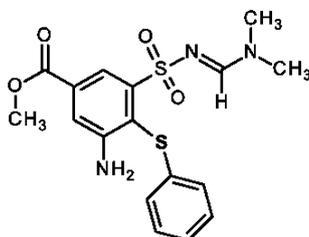
Метил-3-[(Е)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитро-4-фенилсульфанилбензоат (TEPS 52)



К раствору 2 ммоль (700 мг) метил-4-хлор-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата в 10 мл ацетонитрила добавляли 4 ммоль K_2CO_3 (553 мг) и 2,4 ммоль тиофенола (245 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня и после завершения реакции, за протеканием которой следили с помощью тонкослойной хроматографии, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и затем выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (сначала с использованием 300 мл петролейного эфира, затем с использованием 300 мл этилацетата) и получали 723 мг желтых кристаллов (выход 85%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 9,10 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 7,34-7,18 (m, 3H), 7,16-7,03 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,87 (s, 3H) ^{13}C ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$) δ 163,8, 161,3, 154,2, 147,0, 133,5, 132,6, 131,3, 129,90, 129,4, 128,4, 128,0, 77,2, 53,2, 41,6, 35,6. МС m/z: 423 M^+ .

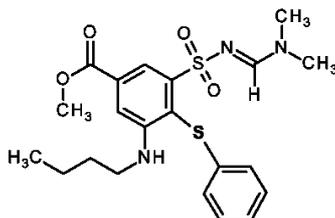
Метил-3-амино-5-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-фенилсульфанилбензоат (TEPS 53)



К раствору 1 ммоль (423 мг) TEPS 52 в 10 мл $EtOH$ добавляли раствор 10 ммоль (535 мг) NH_4Cl в 30 мл H_2O . Смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником. После добавления 10 мл диоксана через промежутки времени, равные 3 мин, тремя порциями добавляли 4 ммоль (223 мг) железа. Эту смесь нагревали в течение 8 ч. После завершения реакции, за протеканием которой следили с помощью тонкослойной хроматографии, смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и затем выпаривали при пониженном давлении и получали 390 мг светложелтых кристаллов (99% соединения 4).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26-7,06 (m, 3H), 6,99-6,84 (m, 2H), 4,25 (brs, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,49 (s, 3H) ^{13}C ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$) δ 165,9, 161,0, 150,1, 146,7, 134,7, 132,2, 129,3, 129,3, 125,7, 120,0, 119,9, 114,3, 77,2, 52,6, 41,2, 34,9. МС m/z: 493 M^+ .

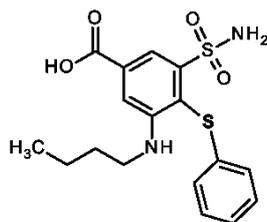
Метил-3-(бутиламино)-5-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-фенилсульфанилбензоат (TEPS 54)



К раствору 1,5 ммоль (135 мкл) масляного альдегида в 10 мл 1,2 дихлорэтана добавляли 1 ммоль (393 мг) TEPS 53. К этому раствору добавляли 1 ммоль уксусной кислоты (58 мкл) и 1,5 ммоль (318 мг) триацетоксиборгидрида натрия ($NaBH(OAc)_3$) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, за протеканием которой следили с помощью тонкослойной хроматографии, смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и затем выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1 + 1) и получали 60 мг бежевого порошкообразного вещества (выход 13%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,04 (m, 3H), 7,01-6,83 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,11 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,51-1,28 (m, 2H), 1,21-0,98 (m, 2H), 0,77 (t, $J=7,2$ Гц, 3H) ^{13}C ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$) δ 166,4, 161,0, 150,2, 146,7, 134,8, 132,3, 129,2, 129,2, 125,9, 125,8, 117,9, 114,8, 77,2, 52,6, 43,44, 41,1, 34,9, 31,0, 19,9, 13,7. МС m/z: 449 M^+ .

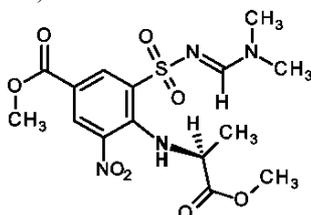
3-(Бутиламино)-4-фенилсульфанил-5-сульфамойлбензойная кислота (TEPS 55)



К раствору 0,5 ммоль (225 мг) TEPS 54 в 3 мл MeOH добавляли 2 мл 2 н. раствора NaOH и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, за протеканием которой следили с помощью тонкослойной хроматографии, смесь подкисляли с помощью 2 мл 2 н. раствора HCl. Осадок отфильтровывали и получали 80 мг бежевого твердого продукта (40% соединения 6).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,31-7,06 (m, 4H), 5,53 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,20-2,98 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 3H), 1,12-0,88 (m, 2H), 0,72 (t, $J=7,2$ Гц, 3H) ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,7, 149,9, 148,8, 134,4, 133,1, 129,0, 127,4, 126,6, 114,9, 114,1, 113,5, 42,3, 39,9, 39,52, 39,1, 30,1, 19,1, 13,6. MS m/z: ИЭУ невозможна.

Метил-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-[[1(S)-2-метокси-1-метил-2-оксоэтил]амино]-5-нитробензоат (TEPS 56)

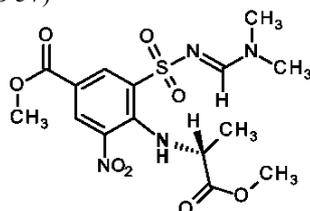


3 ммоль (1049 мг) метил-4-хлор-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата и 6 ммоль (839 мг) гидрохлорида метилового эфира L-аланина суспендировали в 15 мл N,N-диметилформамида. К этой смеси добавляли 1,5 мл триэтиламина и ее перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции раствор промывали водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и выпаривали при пониженном давлении и получали 2,21 ммоль (920 мг) желтых кристаллов (выход 73,6%).

$[\alpha]_D^{20} = +67,668^\circ$ (c=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,34-4,11 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). MS m/z: 417 M^+ .

Метил-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-4-[[1(R)-2-метокси-1-метил-2-оксоэтил]амино]-5-нитробензоат (TEPS 57)

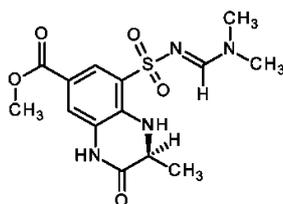


1 ммоль (350 мг) метил-4-хлор-3-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-5-нитробензоата и 2 ммоль (280 мг) гидрохлорида метилового эфира D-аланина суспендировали в 10 мл N,N-диметилформамида. К этой смеси добавляли 1 мл триэтиламина и ее перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции раствор промывали водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и выпаривали при пониженном давлении и получали 0,67 ммоль (280 мг) желтых кристаллов (выход 67,0%).

$[\alpha]_D^{20} = -68,895^\circ$ (c=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,17 (dd, $J=18,0, 7,0$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 173,0, 164,6, 159,4, 141,9, 138,2, 134,0, 132,0, 131,7, 118,4, 53,5, 52,8, 52,6, 41,9, 36,0, 19,3. MS m/z: 417 M^+ .

Метил-(2S)-8-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-2-метил-3-оксо-2,4-дигидро-1H-хиноксалин-6-карбоксилат (TEPS 58)

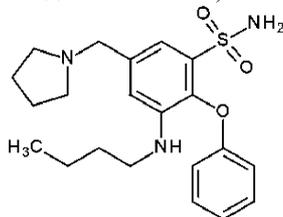


2 ммоль (833 мг) TEPS 56 растворяли в 15 мл этанола. Добавляли 2 мл диоксана и смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли раствор 24 ммоль хлорида аммония (1284 мг) в 6 мл воды. Четырьмя порциями через промежутки времени, равные 5 мин, добавляли 14 ммоль порошкообразного железа (781 мг). Смесь охлаждали до 60°C и затем трижды экстрагировали с помощью 25 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3, и только этилацетат) и получали 1,16 ммоль (410 мг) желтых кристаллов (выход 57,8%).

$[\alpha]_D^{20} = +15,353^\circ$ (c=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,8, 165,2, 159,4, 134,6, 126,8, 124,2, 123,2, 117,7, 117,0, 51,9, 50,8, 40,8, 35,1, 29,0, 19,5. МС m/z: 354 M^+ .

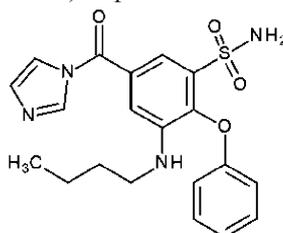
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(пирролидин-1-илметил)бензолсульфонамид (TEPS 59)



1 ммоль (369 мг) TEPS 76 растворяли в 5 мл пирролидина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, протекание которой проверяли с помощью тонкослойной хроматографии, жидкие вещества выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (толуол/триэтиламин, 8+2) и перекристаллизации из 70% EtOH и получали 220 мг белого порошкообразного вещества (выход 55%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39-6,62 (m, 9H), 4,67 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,14-2,91 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,52-1,24 (m, 2H), 1,27-1,00 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 156,9, 142,0, 137,2, 137,0, 134,9, 129,0, 121,9, 115,5, 114,7, 113,7, 59,5, 53,6, 42,1, 30,4, 23,2, 19,3, 13,7. МС m/z: 403 M^+ .

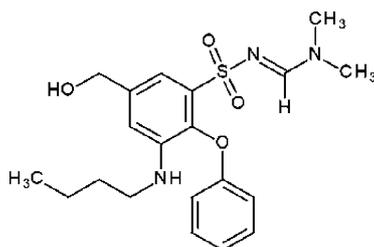
3-(Бутиламино)-5-(имидазол-1-карбонил)-2-феноксибензолсульфонамид (TEPS 60)



К раствору 2,5 ммоль (913 мг) буметанида в 10 мл сухого ТГФ добавляли 2,75 ммоль (447 мг) 1,1-карбонилдимидазола (КДИ) и смесь перемешивали при 67°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления 15 мл диэтилового эфира образовывался белый осадок. Осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении и получали 0,98 г белого порошкообразного вещества (выход 94,30%).

^1H ЯМР (200 МГц,) δ 8,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,29-7,12 (m, 4H), 7,08-6,69 (m, 3H), 3,00 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,41-1,23 (m, 2H), 1,19-0,93 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOH) δ 171,6, 158,4, 144,0, 141,1, 138,4, 133,3, 131,0, 124,3, 122,1, 117,7, 117,6, 117,1, 69,3, 44,2, 32,5, 21,3, 14,5.

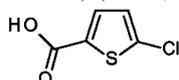
N'-[3-(бутиламино)-5-(гидрокси-метил)-2-фенокси-фенил]сульфонил-N,N-диметилформамидин (TEPS 61)



К раствору 1 ммоль 3-(бутиламино)-5-(гидроксиметил)-2-феноксibenзолсульфонамида (Toellner K et al., *Annals of Neurology* (2014), 75(4), 550-562) в 2,5 мл ДМФ добавляли 1,2 ммоль (йодметил)циклопропана и 1 ммоль (124 мг) AgO и перемешивали в течение 2 дней. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (толуол/триэтиламин, 8+2). В соответствии со спектром простой эфир не образовывался, но ДМФ связывался с сульфонамидной группой с образованием искомого соединения, получали 200 мг желтых кристаллов (выход 49%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 2H), 7,18-6,87 (m, 3H), 6,77-6,54 (m, 2H), 5,31 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,51 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,20-3,93 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,42-1,25 (m, 2H), 1,16-1,00 (m, 2H), 0,75 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) $\delta=$ 160,2, 156,3, 141,7, 140,3, 135,3, 134,5, 129,3, 121,9, 115,0, 113,0, 112,7, 62,7, 42,2, 40,7, 34,5, 30,4, 19,3, 13,6. МС m/z : 406 M^+ .

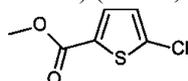
5-Хлортиофен-2-карбоновая кислота (TEPS 62) (Moni, L et al., 2016)



300 ммоль (12 г) NaOH растворяли в 60 мл H_2O и раствор охлаждали до 0-10°C. Затем добавляли 90 ммоль (4,65 мл) брома. 30 ммоль (4,8 г) 2-ацетил-5-хлортиофена (Т1) растворяли в 30 мл диоксана и добавляли при температуре, равной 0-10°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, это приводило к образованию бромформа. Бромформ удаляли с использованием делительной воронки и к водной фазе добавляли 3 г пиросульфата натрия в 45 мл H_2O . Раствор подкисляли с помощью концентрированной HCl, при этом образовывался бежевый осадок. Осадок собирали с помощью вакуумного фильтрования и получали 3,72 г вещества. (76,1%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 7,69 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (d, $J=4,1$ Гц, 1H).

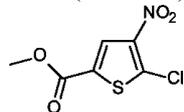
Метил-5-хлортиофен-2-карбоксилат (TEPS 63) (Hauck, S. et al., 2016)



3,716 г (22,9 ммоль) TEPS 62 растворяли в 30 мл MeOH и добавляли 1,5 мл концентрированной H_2SO_4 . После перемешивания с обратным холодильником в течение 28 ч для подщелачивания раствора добавляли NaOH. Затем раствор трижды экстрагировали этилацетатом и сушили над Na_2SO_4 . Затем растворитель удаляли в ротормном испарителе и получали 2,157 г жидкого коричневого продукта (53,3%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 7,59 (d, $J=4,0$ Гц, 1H) δ 6,93 (d, $J=4,0$ Гц, 1H) δ 3,87 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО- d_6) δ 160,8, 135,6, 133,8, 131,3, 128,6, 52,5. МС m/z : 176 M^+ .

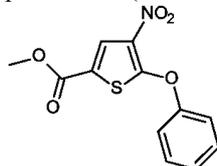
Метил-5-хлор-4-нитротиофен-2-карбоксилат (TEPS 64) (Park, Chan L. et al., 2014)



12,2 ммоль (2,157 г) TEPS 63 растворяли в 3,9 мл концентрированной H_2SO_4 и затем охлаждали до 0-10°C. Медленно добавляли холодную (0-5°C) смесь 3 мл концентрированной H_2SO_4 и 1,7 мл концентрированной HNO_3 и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем смесь выливали в воду со льдом, при этом образовывался осадок. Осадок собирали с помощью вакуумного фильтрования и трижды промывали, сначала с помощью H_2O , затем с помощью 5% раствора гидрокарбоната натрия и повторно промывали с помощью H_2O . Получали желтый продукт с выходом 1,502 г (54,9%).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ- d) δ 8,18 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, хлороформ- d) δ 128,6, 53,1. МС m/z : 221 M^+ .

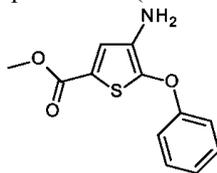
Метил-4-нитро-5-фенокситиофен-2-карбоксилат (TEPS 65) (Consiglio, G., et al., 2002)



1,502 г (6,8 ммоль) TEPS 64 растворяли в 22,4 мл диметилформаида, затем добавляли 0,694 г фенола и 1,86 г K_2CO_3 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли H_2O и продукт собирали путем экстракции этилацетатом (проводимой трижды). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли в роторном испарителе и получали 1,805 г бежевых кристаллов (95,6%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,11 (s, 1H) δ 7,64-7,16 (m, 5H) δ 3,85 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 161,3, 156,8, 130,8, 128,3, 127,8, 120,0, 117,3, 52,9. МС m/z: 279 M^+ .

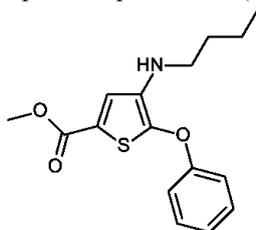
Метил-4-амино-5-фенокситиофен-2-карбоксилат (TEPS 66)



1,805 г (6,5 ммоль) TEPS 65 добавляли к 65 мл EtOH, смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем 2,249 г хлорида аммония растворяли в 25 мл H_2O и добавляли к раствору. Затем тремя порциями через промежутки времени, равные несколько минут, добавляли 0,937 г порошкообразного железа. Раствор перемешивали при 85°C в течение 2 ч до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 65. Затем смесь охлаждали до 60°C и продукт реакции собирали путем экстракции дихлорметаном. Органические слои промывали с помощью H_2O и рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Затем дихлорметан удаляли в роторном испарителе и получали 1,25 г коричневого жидкого вещества (76,9%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,78-6,65 (m, 6H) δ 3,84 (s, 3H) δ 2,92 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 162,6, 157,9, 133,1, 129,9, 125,9, 123,8, 116,2, 62,2, 52,1. МС m/z: 249 M^+ .

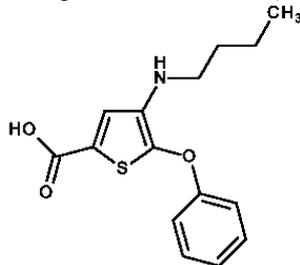
Метил-4-(бутиламино)-5-фенокситиофен-2-карбоксилат (TEPS 67)



1,25 г (5,0 ммоль) TEPS 66 растворяли в 20 мл диметилформаида, затем добавляли 0,453 г K_2CO_3 и 792 мкл бутилйодида и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем добавляли H_2O и продукт собирали путем экстракции этилацетатом. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и затем растворитель удаляли в роторном испарителе. Затем продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 0,702 г светло-желтого твердого вещества (4,6%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 7,64-6,76 (m, 6H) δ 3,82 (s, 3H), 3,10 (t, J=7,0 Гц, 1H) δ 1,66-1,13 (m, 4H) δ 0,87 (t, J=7,1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 129,8, 123,7, 116,2, 52,1, 46,4, 32,1, 20,0, 13,8. МС m/z: 318 M^+ .

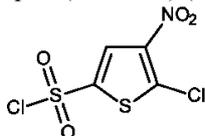
4-(Бутиламино)-5-фенокситиофен-2-карбоновая кислота (TEPS 68)



1,98 ммоль (0,7 г) TEPS 67, 2 ммоль (0,218 г) КОН растворяли в 30 мл EtOH и 10 мл H_2O . Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью H_2O . Затем добавляли раствор NaOH для увеличения значения pH до равного 10. Затем водный слой промывали этилацетатом и подкисляли концентрированной HCl. Затем продукт экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Затем продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7, 10% CH_3COOH) и получали 0,045 г вещества (7,5%).

1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 1H) δ 7,56-6,95 (m, 6H) δ 3,13 (t, J=6,9 Гц, 1H) δ 1,42 (m, 4H) δ 0,90 (t, J=7,1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 167,5, 157,9, 136,5, 129,9, 125,0, 124,0, 116,5, 46,6, 31,9, 20,0, 13,8. МС m/z: 291 M^+ .

5-Хлор-4-нитротииофен-2-сульфонилхлорид (TEPS 69) (Yang, J. et al., 2015)

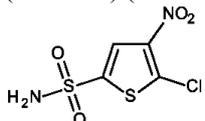


В трехгорлой колбе 6,16 мл (46,1 ммоль) 5-хлортиофен-2-сульфонилхлорида по каплям добавляли к 55,6 мл дымящей азотной кислоты.

Сначала раствор охлаждали для обеспечения температуры, равной ниже 60°C. После перемешивания в течение 3 ч реакция завершалась и раствор выливали в воду со льдом. Продукт собирали с помощью вакуумного фильтрования и получали 11,161 г желтых кристаллов (92,4%).

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H). ¹³C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 129,8. MS m/z: 263 M⁺.

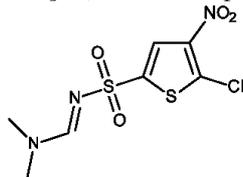
5-хлор-4-нитротииофен-2-сульфонамид (TEPS 70) (Kunzer, A.R., et al., 2010)



11,31 г (42,6 ммоль) TEPS 69 при 0°C добавляли к 44,2 мл NH₄OH. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения твердого вещества. Прозрачный оранжевый раствор охлаждали льдом, разбавляли с помощью H₂O и подкисляли концентрированной HCl для осаждения твердого вещества. Продукт собирали с помощью вакуумного фильтрования и получали 4,566 г желтого порошкообразного вещества (44,1%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14 (s, 1H) 5 7,97 (s, 2H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО-d₆) δ 141,7, 124,8. MS m/z: 242 M⁺.

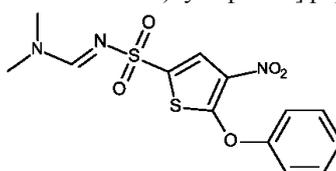
N'-[(5-хлор-4-нитро-2-тиенил)сульфонил]-N,N-диметилформамидин (TEPS 71)



4,566 г (18,8 ммоль) TEPS 70 растворяли в 22,5 мл ацетонитрила и затем медленно добавляли 2,8 мл диметилацетата N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 1,95 г желтого продукта (35,1%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (s, 1H) 5 8,00 (s, 1H) δ 3,20 (s, 3H) δ 2,98 (s, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО-d₆) δ 160,6, 124,8, 41,3, 35,4. MS m/z: 297 M⁺.

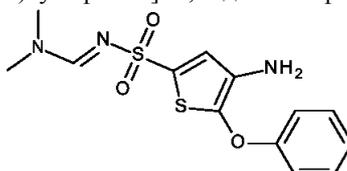
N,N-диметил-N'-[(4-нитро-5-фенокси-2-тиенил)сульфонил]формамидин (TEPS 72)



6,6 ммоль (1,95 г) TEPS 71 растворяли в 17 мл ацетонитрила и затем добавляли 0,55 г фенола и 1,85 г K₂CO₃. Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем добавляли воду и трижды экстрагировали этилацетатом и один раз рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 0,4 г коричневых кристаллов. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 2,2 г оранжевого продукта (92,4%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (s, 1H) 5 7,82 (s, 1H) 5 7,70-7,37 (m, 5H) 5 3,16 (s, 3H) 5 2,92 (s, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 159,5, 156,8, 130,8, 128,7, 127,8, 124,7, 119,9, 41,9, 36,0. MS m/z: 378 M⁺.

N'-[(4-амино-5-фенокси-2-тиенил)сульфонил]-N,N-диметилформамидин (TEPS 73)

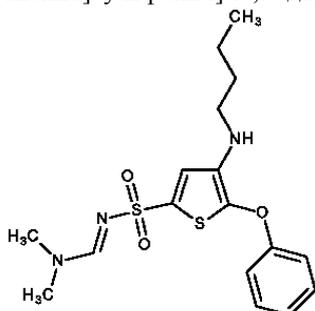


2,2 г (6,1 ммоль) TEPS 72 добавляли к 40 мл EtOH, смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем 4,4 г хлорида аммония растворяли в H₂O и добавляли к раствору. Затем тре-

мя порциями через промежутки времени, равные несколько минут, добавляли 0,61 г порошкообразного железа. Раствор перемешивали при 85°C в течение 2 ч до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 72. Смесь охлаждали до 60°C и продукт реакции собирали путем экстракции дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали рассолом и органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1 + 1) и получали 0,709 г желтого жидкого вещества (36,1%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17 (s, 1H) δ 7,46-6,92 (m, 6H) δ 4,86 (s, 2H) δ 3,16 (s, 3H) δ 2,94 (s, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО-d₆) δ 159,6, 158,0, 135,3, 134,6, 132,2, 129,8, 123,3, 123,0, 115,8, 40,9, 35,2. МС m/z: 325 M⁺.

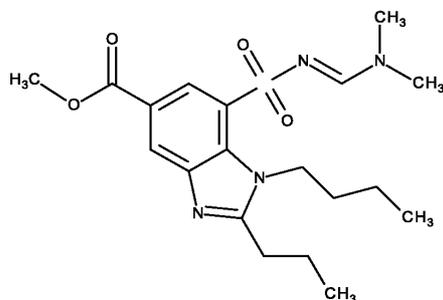
N'-[[4-(бутиламино)-5-фенокси-2-тиенил]сульфонил]-N,N-диметилформамидин (TEPS 74)



0,7 г (2,2 ммоль) TEPS 73 растворяли в 3,9 мл диметилформамида, затем добавляли 0,31 г K₂CO₃ и 531 мкл бутилийодида и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем добавляли H₂O и продукт собирали путем экстракции этилацетатом. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и затем растворитель удаляли в роторном испарителе. Затем продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 0,101 г светло-желтого твердого вещества (11,8%).

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,09 (s, 1H) δ 7,45-6,99, 6H) δ 3,20-2,98 (m, 8H) δ 1,70-1,15 (m, 4H) δ 0,89 (t, J=7,2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 159,2, 158,0, 131,7, 129,8, 123,9, 121,4, 116,3, 60,4, 46,8, 41,6, 35,7, 31,7, 19,9, 13,8. МС m/z: 381 M⁺.

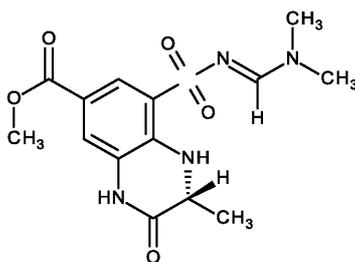
Метил-1-бутил-7-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-2-пропилбензимидазол-5-карбоксилат (TEPS 77)



0,5 ммоль (193 мг) TEPS 31 добавляли к 7,5 мл этанола и 1,5 мл диоксана и эту смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли 0,5 ммоль этилацетата (25 мкл), 0,5 ммоль концентрированной уксусной кислоты (14 мкл) и 5 ммоль хлорида аммония (267,5 мг) в 3 мл воды. Тремя порциями через промежутки времени, равные 2 мин, добавляли 2 ммоль порошкообразного железа (111,5 мг). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение еще 2,5 ч до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался BUM131. Смесь охлаждали и затем трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 8+2) и получали 43 мг желтого твердого вещества (выход 21,1%).

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 4,95-4,65 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 2H), 1,61-1,37 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,12 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,99 (t, J=7,3 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ 166,6, 159,7, 159,2, 144,3, 133,3, 126,7, 125,1, 124,2, 122,9, 52,4, 45,8, 41,8, 35,8, 33,3, 29,8, 21,1, 20,1, 14,2, 13,9. МС m/z: 408 M⁺.

Метил-(2R)-8-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-2-метил-3-оксо-2,4-дигидро-1H-хиноксалин-6-карбоксилат (TEPS 78)

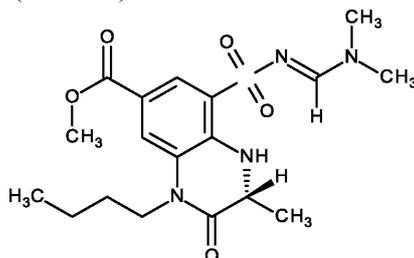


2 ммоль (833 мг) TEPS 57 растворяли в 15 мл этанола. Добавляли 2 мл диоксана и смесь нагревали до 85°C и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли раствор 24 ммоль хлорида аммония (1284 мг) в 6 мл воды. Четырьмя порциями через промежутки времени, равные 5 мин, добавляли 14 ммоль порошкообразного железа (781 мг). Смесь охлаждали до 60°C и затем трижды экстрагировали с помощью 25 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3, и только этилацетат) и получали 1,49 ммоль (530 мг) желтых кристаллов (выход 74,7%).

$[\alpha]_D^{20} = -14,159^\circ$ (с=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,19 (dd, J=6,8, 2,3 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,8, 165,2, 159,4, 134,6, 126,8, 124,2, 123,3, 117,7, 117,0, 66,4, 51,9, 50,9, 40,9, 35,1, 19,5. МС m/z: 354 M^+ .

Метил-(2R)-4-бутил-8-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-2-метил-3-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоксилат (TEPS 79)

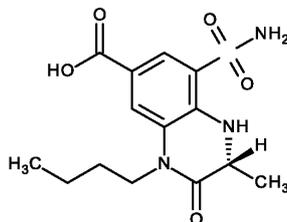


1 ммоль (354 мг) TEPS 78 растворяли в 9 мл N,N-диметилформамида. К смеси добавляли 2 ммоль (276 мг) карбоната калия и 6 ммоль (687 мкл) бутилийодида и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь промывали водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) и выпаривали при пониженном давлении и получали 0,34 ммоль (139 мг) желтых кристаллов (выход 33,9%).

$[\alpha]_D^{20} = -11,163^\circ$ (с=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,37-8,02 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,19 (dd, J=6,7, 1,9 Гц, 1H), 4,07-3,76 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,74-1,57 (m, 1H), 1,56-1,31 (m, 5H), 0,97 (t, J=6,9 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 166,3, 166,1, 158,9, 137,6, 128,2, 124,7, 124,5, 118,8, 118,3, 52,1, 51,4, 42,1, 41,6, 35,7, 28,9, 20,1, 19,1, 13,8. МС m/z: 410 M^+ .

(2R)-4-бутил-2-метил-3-оксо-8-сульфамоил-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (TEPS 80)



0,48 ммоль (200 мг) TEPS 79 растворяли в 1,5 мл метанола и 1,5 мл 2 н. раствора гидроксида натрия и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. После завершения реакции и охлаждения смеси до комнатной температуры метанол выпаривали при пониженном давлении. После добавления 1,5 мл 2 н. раствора хлористоводородной кислоты образовывался светло-желтый осадок. Осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении и получали 0,43 ммоль (150 мг) светло-желтого порошкообразного вещества (выход 91,5%)

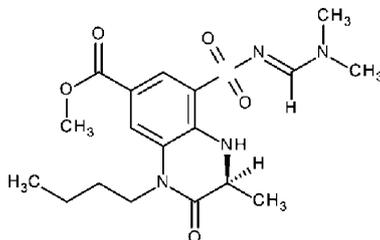
$[\alpha]_D^{20} = -38,303^\circ$ (с=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,31-4,07 (m, 1H), 3,95 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H), 1,43-1,10 (m, 5H), 0,91 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,8, 166,6, 136,8, 128,2, 126,4, 124,8, 119,2, 118,3, 51,1, 41,2, 28,9, 19,9, 18,8, 14,1.

МС m/z: ИЭУ невозможна.

Метил-(2S)-4-бутил-8-[(E)-диметиламинометиленамино]сульфонил-2-метил-3-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоксилат (TEPS 81)

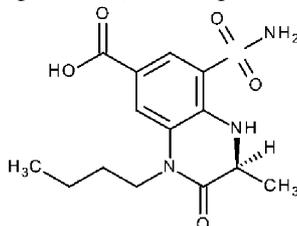


1 ммоль (354 мг) TEPS 58 растворяли в 9 мл N,N-диметилформамида. К смеси добавляли 2 ммоль (276 мг) карбоната калия и 6 ммоль (687 мкл) бутилийодида и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь промывали водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) и выпаривали при пониженном давлении и получали 0,32 ммоль 131 мг желтых кристаллов (выход 31,9%).

$[\alpha]_D^{20} = +12,083^\circ$ (c=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,26 (dd, $J=6,8, 1,9$ Гц, 1H), 4,09-3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,63-1,44 (m, 2H), 1,38-1,08 (m, 6H), 0,91 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,0, 165,3, 159,4, 136,4, 127,6, 125,1, 123,5, 117,5, 117,3, 52,1, 50,8, 40,9, 35,1, 28,4, 19,4, 19,0, 13,6. МС m/z: 410 M^+ .

(2S)-4-бутил-2-метил-3-оксо-8-сульфамойл-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (TEPS 82)



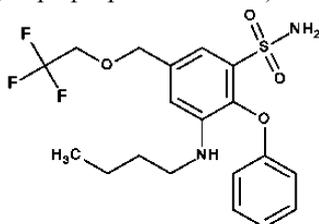
0,12 ммоль (50 мг) TEPS 81 растворяли в 1,5 мл метанола и 1,5 мл 2 н. раствора гидроксида натрия и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. После завершения реакции и охлаждения смеси до комнатной температуры метанол выпаривали при пониженном давлении. После добавления 1,5 мл 2 н. раствора хлористоводородной кислоты образовывался светло-желтый осадок.

Осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении и получали 0,117 ммоль (40 мг) светло-желтого порошкообразного вещества (выход 97,5%).

$[\alpha]_D^{20} = +35,405^\circ$ (c=0,5; метанол).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,06-7,96 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,30-4,07 (m, 1H), 3,95 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,65-1,42 (m, 2H), 1,30 (d, $J=6,7$ Гц, 5H), 0,90 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,3, 166,2, 136,4, 127,7, 125,9, 124,4, 118,7, 117,8, 50,7, 40,9, 28,4, 19,4, 18,3, 13,6. МС m/z: ИЭУ невозможна.

3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(2,2,2-трифторэтоксиметил)бензолсульфонамид (TEPS 83)

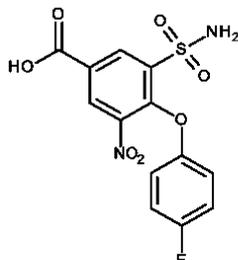


84 мг дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (2 ммоль) дважды промывали сухим ТГФ. К гидриду натрия добавляли 3 мл ТГФ, затем добавляли 1,5 ммоль (108 мкл) 2,2,2-трифторэтанола и 0,5 ммоль (184 мг) TEPS 76. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ее останавливали с помощью 3 мл воды. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Органиче-

ские слои сушили при пониженном давлении и получали белый неочищенный продукт. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и перекристаллизации из EtOH и получали 78 мг белого порошкообразного вещества (выход 36%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40-7,03 (m, 5H), 7,07-6,72 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,14 (q, J=9,4 Гц, 2H), 3,03 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,48-1,24 (m, 2H), 1,26-0,98 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО- d_6) δ 156,7, 142,2, 137,3, 135,8, 134,7, 129,0, 124,5 (d, J=279,2 Гц), 121,9, 115,5, 113,9, 113,0, 72,9, 66,6 (q, J=32,8 Гц), 42,0, 30,3, 19,3, 13,6. МС m/z 443.

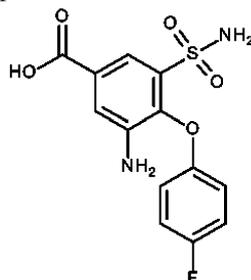
4-(4-Фторфенокси)-3-нитро-5-сульфамойлбензойная кислота (TEPS 84) (WO 2012/018635)



К суспензии 20 ммоль (5,61 г) 4-хлор-3-нитро-5-сульфамойлбензойной кислоты (561 мг) в 30 мл воды осторожно добавляли 80 ммоль NaHCO_3 (6,8 г), затем 40 ммоль (4,77 г) 4-фторфенола. Этот раствор перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали и растворяли в 10 мл горячей воды. Затем добавляли 6 н. раствор HCl и полученный осадок отфильтровывали и сушили и получали 4,35 г желтого твердого вещества (выход 61%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 14,01 (brs, 1H), 8,83-8,54 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,15 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,05-6,86 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 164,7, 158,56 (d, J=239,5 Гц), 153,25 (d, J=2,3 Гц), 148,2, 143,4, 140,3, 133,6, 130,9, 128,6, 118,24 (d, J=8,5 Гц), 116,56 (d, J=23,7 Гц). МС m/z 356.

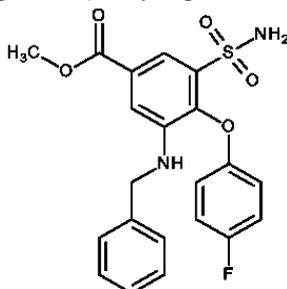
3-Амино-4-(4-фторфенокси)-5-сульфамойлбензойная кислота (TEPS 85)



К водному раствору LiOH (значение pH устанавливали равным 11) добавляли 10 ммоль (3,56 г) TEPS 84 и 350 мг палладия на активированном древесном угле (5% Pd/C). Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре. После того, как поглощение H_2 становилось незначительным, смесь фильтровали и фильтрат подкисляли 6 н. раствором HCl и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и сушили при пониженном давлении и получали 2,15 г коричневого твердого вещества (выход 66%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 7,78-7,47 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,19-7,00 (m, 2H), 6,99-6,76 (m, 2H), 5,32 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,9, 157,8 (d, J=236,9 Гц), 152,8 (d, J=2,0 Гц), 143,2, 139,3, 138,3, 128,3, 120,7, 117,3 (d, J=8,4 Гц), 116,1, 115,7. МС m/z 326.

Метил-3-(бензиламино)-4-(4-фторфенокси)-5-сульфамойлбензоат (TEPS 86)

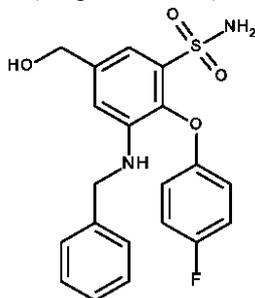


К суспензии 2 ммоль (652 мг) TEPS 85 в 10 мл MeOH добавляли 5 ммоль (0,6 мл) бензилбромида. Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч и получали раствор. После завершения реакции MeOH удаляли при пониженном давлении и добавляли 20 мл 5% раствора NaHCO_3 . Эту смесь трижды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и получали 351 мг белого твердого

вещества (выход 41%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 7,67 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,35-7,04 (m, 8H), 6,96-6,80 (m, 2H), 6,21 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 165,8, 158,0 (d, $J=237,2$ Гц), 153,1 (d, $J=2,0$ Гц), 142,8, 140,5, 139,5, 138,3, 128,8, 127,3, 127,3, 127,1, 117,4 (d, $J=8,3$ Гц), 116,1, 115,7, 52,9, 46,2. МС m/z 430.

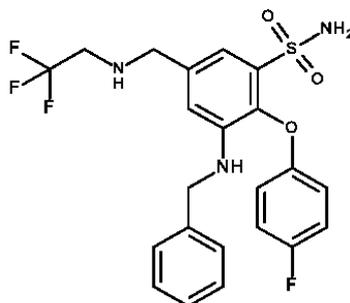
3-(Бензиламино)-2-(4-фторфенокси)-5-(гидроксиметил)бензолсульфонамид (TEPS 87)



В трехгорлой колбе в атмосфере аргона 2 ммоль TEPS 86 (860 мг) растворяли в 8 мл безводного ТГФ. Затем добавляли 4 мл 1 М раствора ДИБАЛ-Н в толуоле. Через 1, 2, 3 и 4 ч добавляли еще по 2 мл 1М раствора ДИБАЛ-Н в толуоле и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 86, смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали 5% водным раствором NH_4Cl , что приводило к осаждению гелеобразного вещества. Затем осадок растворяли в 2 н. растворе HCl и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои трижды промывали водой, один раз рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Жидкие вещества выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью перекристаллизация из этанола и получали 665 мг бежевого порошкообразного вещества (выход 83%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 7,34-7,00 (m, 10H), 6,92-6,74 (m, 3H), 5,86-5,69 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30 (d, $J=5,2$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 157,7 (d, $J=236,5$ Гц), 153,7, 140,6, 140,0, 137,4, 135,5, 128,7, 128,1, 127,2, 117,2 (d, $J=8,1$ Гц), 115,7 (d, $J=23,3$ Гц), 113,5, 112,6, 63,0, 46,3. МС m/z 402.

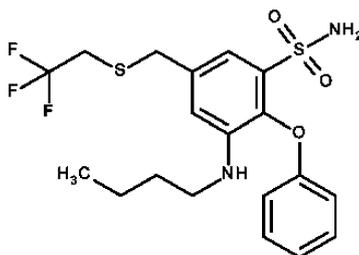
3-(Бензиламино)-2-(4-фторфенокси)-5-[(2,2,2-трифторэтиламино)метил]бензолсульфонамид (TEPS 88)



1,5 ммоль (604 мг) TEPS 87 растворяли в 5 мл тионилхлорида и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Тионилхлорид выпаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 7+3) и получали 470 мг коричневого твердого вещества (74% выход). 1 ммоль (420 мг) Этого промежуточного бензилхлорида растворяли в 5 мл ДМФ, к этому раствору добавляли 2 ммоль (157 мкл) 2,2,2-трифторэтиламина и смесь перемешивали в герметизированном сосуде при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, протекание которой проверяли с помощью тонкослойной хроматографии, жидкие вещества выпаривали при пониженном давлении. Этот неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7) и перекристаллизации из этанола и получали 86 мг белых кристаллов (выход 18%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOd) δ 7,32-7,11 (m, 6H), 7,09-6,71 (m, 5H), 4,34 (d, $J=3,8$ Гц, 2H), 3,84 (d, $J=26,0$ Гц, 2H), 3,05 (q, $J=9,8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 142,0, 139,0, 137,3, 128,1, 126,7, 116,5, 116,4, 115,5, 115,4, 115,0, 114,2, 52,1, 46,4. МС m/z 483.

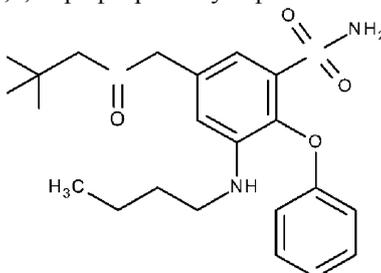
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(2,2,2-трифторэтилсульфанилметил)бензолсульфонамид (TEPS 89)



84 мг дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (2 ммоль) дважды промывали сухим ТГФ. К гидриду натрия добавляли 3 мл ТГФ, затем добавляли 1 мл 2,2,2-трифторэтантола и 1 ммоль (369 мг) TEPS 76 и сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ее останавливали с помощью 3 мл воды. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Органические слои сушили при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 4+6) и перекристаллизации из этанола и получали 257 мг белого порошкообразного вещества (выход 57%).

^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,18 (m, 3H), 7,08 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99-6,75 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,16-2,82 (m, 4H), 1,59-1,28 (m, 2H), 1,31-1,03 (m, 2H), 0,82 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 156,2, 142,5, 136,1, 136,0, 135,1, 130,2, 126,1 (d, $J=276,9$ Гц), 123,6, 116,3, 115,4, 43,2, 36,8, 33,4 (q, $J=32,6$ Гц), 31,2, 31,1, 19,9, 13,8. МС m/z 448.

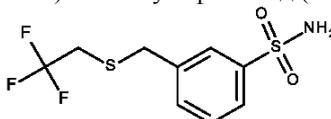
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(2,2,2-трифторэтилсульфанилметил)бензолсульфонамид (TEPS 90)



При перемешивании к раствору 0,5 ммоль TEPS 89 (224 мг) в 5 мл ацетонитрила добавляли раствор 0,35 ммоль оксона (53 мг) в 2 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней до тех пор, пока по данным ТСХ в смеси больше не содержался TEPS 89, и затем выливали в 10 мл воды со льдом. Твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола и получали 162 мг белого порошкообразного вещества (выход 70%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 7,39-7,12 (m, 4H), 7,11-6,75 (m, 5H), 4,91 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,28 (q, $J=12,8$ Гц, 2H), 4,14-3,75 (m, 2H), 3,03 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,50-1,22 (m, 2H), 1,24-0,95 (m, 2H), 0,77 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 156,6, 142,3, 137,4, 136,2, 129,0, 128,3, 127,6, 122,0, 116,5, 115,5, 115,5, 57,4, 53,3 (d, $J=26,9$ Гц), 42,1, 30,2, 19,3, 13,6. МС m/z 464.

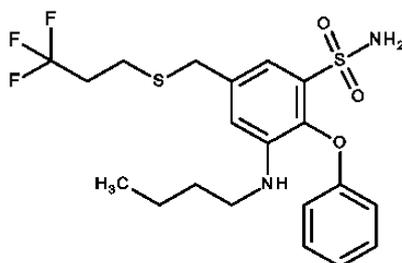
3-(2,2,2-Трифторэтилсульфанилметил)бензолсульфонамид (TEPS 91)



84 мг дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (2 ммоль) дважды промывали сухим ТГФ. К гидриду натрия добавляли 3 мл ТГФ, затем добавляли 1 мл 2,2,2-трифторэтантола и 1 ммоль (250 мг) 3-бромметилбензолсульфонамида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ее останавливали с помощью 3 мл воды. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Органические слои сушили при пониженном давлении и получали белый неочищенный продукт. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1+1) и перекристаллизации из EtOH и получали 135 мг белого порошкообразного вещества (выход 61%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,65-7,41 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,16 (q, $J=10,2$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 145,5, 139,9, 133,8, 130,4, 127,7 (d, $J=275,4$ Гц), 127,6, 126,2, 37,2, 33,85 (q, $J=32,7$ Гц). МС m/z 285.

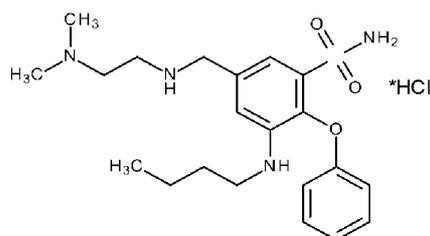
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(3,3,3-трифторпропилсульфанилметил)бензолсульфонамид (TEPS 92)



84 мг дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (2 ммоль) дважды промывали сухим ТГФ. К гидриду натрия добавляли 3 мл ТГФ, затем добавляли 1 мл 2,2,2-трифторпропантиола и 1 ммоль (369 мг) ТЕПС 76 и сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. После завершения реакции ее останавливали с помощью 3 мл воды. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Органические слои сушили при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 4+6) и перекристаллизации из этанола и получали 137 мг белого порошкообразного вещества (выход 30%).

^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,18 (m, 3H), 7,08 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,98-6,80 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,74-2,50 (m, 2H), 2,51-2,17 (m, 2H), 1,54-1,30 (m, 2H), 1,31-1,01 (m, 2H), 0,82 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 156,2, 142,4, 136,2, 135,9, 135,8, 134,3, 130,1, 126,1 (d, $J=277,2$ Гц), 123,6, 117,4, 116,0, 115,3, 115,2, 43,2, 36,5, 34,6 (q, $J=28,7$ Гц), 31,1, 23,8 (q, $J=3,3$ Гц), 19,9, 13,8. МС m/z 462.

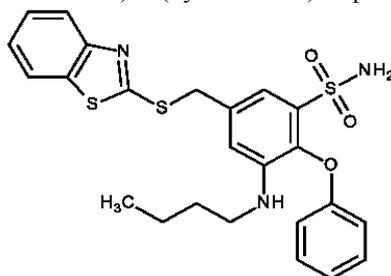
3-(Бутиламино)-5-[[2-(диметиламино)этиламино]метил]-2-феноксibenзолсульфонамидгидрохлорид (ТЕПС 93)



2 ммоль (740 мг) ТЕПС 76 растворяли в растворе, содержащем 5 мл ДМФ и 1 мл ТЭА (триэтиламин). К смеси добавляли 2 ммоль (440 мкл) 98% $\text{N,N}'$ -диметилендиамин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/триэтиламин/ЕтОН, 6+3 + 1). Неочищенный продукт растворяли в сухом ТГФ и добавляли 1 мл 1,0 М раствора хлорида водород в диэтиловом эфире. Полученный осадок отфильтровывали и получали 123 мг желтого порошкообразного вещества (выход 13%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,42 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,37-7,18 (m, 3H), 7,05 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,40-4,23 (m, 2H), 3,65 (d, $J=10,5$ Гц, 4H), 3,15 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,57-1,27 (m, 2H), 1,30-1,00 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 156,6, 142,7, 137,9, 137,4, 129,2, 128,7, 122,6, 116,7, 115,8, 115,2, 52,9, 51,2, 42,7, 42,6, 41,9, 30,5, 19,5, 12,6. МС ИЭУ невозможна.

5-(1,3-Бензотиазолил-2-сульфанилметил)-3-(бутиламино)-2-феноксibenзолсульфонамид (ТЕПС 93)

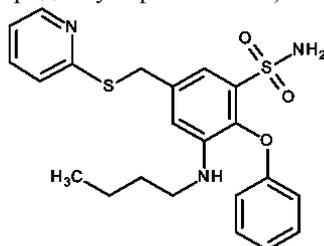


1 ммоль (368 мг) ТЕПС 76 растворяли в растворе, содержащем 3 мл ДМФ и 1 мл ТЭА. Затем добавляли 2 ммоль (338 мг) 2-меркаптобензотиазола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3+7). Затем неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из ЕтОН и получали 140 мг белых кристаллов (выход 28%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 8,01 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,54-7,32 (m, 2H), 7,30-7,07 (m, 6H), 6,97 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,88-6,62 (m, 2H), 4,83 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,10-2,79 (m, 2H), 1,41-1,15 (m, 2H), 1,13-0,87 (m, 2H), 0,68 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 166,5, 157,1, 153,0, 142,6, 137,8, 136,0, 136,0, 135,2, 135,0, 129,5, 126,9, 125,1, 122,4, 122,3, 121,6, 115,9, 114,7, 42,5, 36,9, 30,7,

19,7, 14,0. MS m/z 499.

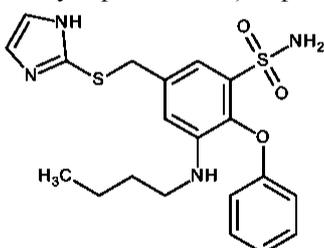
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(2-пиридилсульфанилметил)бензолсульфонамид (TEPS 95)



К 3 мл ДМФ и 2 мл триэтиламина добавляли 1 ммоль (369 мг) TEPS 76 и 1 ммоль (114 мг) 2-меркаптопиридина и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ДМФ выпаривали и добавляли воду. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом, трижды промывали водой и один раз рассолом. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 4+6). Затем продукт перекристаллизовывали из 70% изопропанола и получали 221 мг светло-желтых кристаллов.

¹H ЯМР (200 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,59-7,41 (m, 1H), 7,39-7,13 (m, 4H), 7,13-6,83 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,00 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H), 1,24-1,03 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, хлороформ-d) δ 158,1, 156,2, 149,4, 142,1, 136,8, 136,2, 135,5, 129,9, 123,3, 122,3, 119,9, 116,5, 115,4, 115,2, 100,0, 100,0, 43,0, 34,0, 31,0, 19,8, 13,7. MS m/z 444.

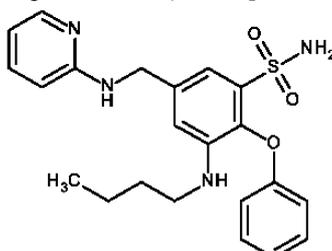
3-(Бутиламино)-5-(1H-имидазол-2-илсульфанилметил)-2-феноксибензолсульфонамид (TEPS 96)



1 ммоль (369 мг) 3-(бутиламино)-5-(хлорметил)-2-феноксибензолсульфонамида (TEPS 76) растворяли в 3 мл ДМФ и 1 мл ТЭА. К этой смеси добавляли 2 ммоль (205 мг) 2-меркаптоимидазола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, протекание которой проверяли с помощью тонкослойной хроматографии, смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием подвижной фазы, содержащей этилацетат и петролейный эфир (9+1). Содержащие продукт фракции объединяли и подвижную фазу выпаривали при пониженном давлении и получали 308 мг беловато-коричневого порошкообразного вещества (выход 71%).

¹H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,35-7,17 (m, 2H), 7,14-6,93 (m, 4H), 6,93-6,77 (m, 2H), 6,62-6,59 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,94 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,46-1,22 (m, 2H), 1,23-0,98 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 156,8, 142,2, 138,4, 136,5, 136,0, 135,8, 129,1, 122,3, 115,3, 115,1, 114,4, 42,3, 39,1, 30,6, 19,5, 12,6. MS m/z 432.

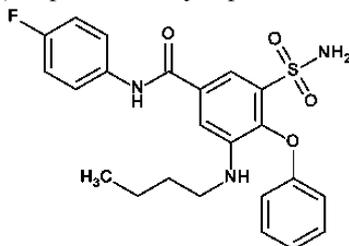
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-[(2-пиридиламино)метил]бензолсульфонамид (TEPS 97)



1 ммоль (348 мг) 3-(бутиламино)-5-формил-2-феноксибензолсульфонамида растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли 1 ммоль (29 мкл) уксусной кислоты и 1,2 ммоль 2-аминопиридина. После перемешивания смеси в течение 2 ч добавляли 1,5 ммоль триацетоксиборгидрида (NaBH(OAc)₃) и смесь перемешивали в течение ночи. Продукт разбавляли с помощью 40 мл дихлорметана и 10 мл насыщенного раствора NaHCO₃. После промывки рассолом смесь выпаривали при пониженном давлении. Очистку проводили с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 6+4) и перекристаллизации из 70% EtOH и получали 130 мг белых кристаллов (выход 30%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 8,06-7,88 (m, 1H), 7,51-6,30 (m, 12H), 4,76-4,61 (m, 1H), 4,55-4,41 (m, 2H), 3,13-2,87 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 2H), 1,19-0,97 (m, 2H), 0,74 (t, J=7,0 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 159,0, 157,3, 147,9, 142,4, 138,9, 137,3, 137,3, 135,2, 129,5, 122,4, 115,9, 114,2, 112,8, 112,4, 108,6, 44,4, 42,6, 30,8, 19,8, 14,1. MS m/z 427.

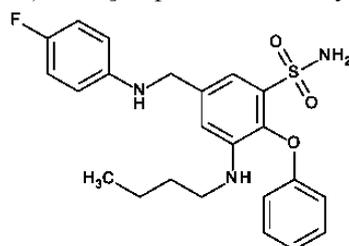
3-(Бутиламино)-N-(4-фторфенил)-4-фенокси-5-сульфамойлбензамид (TEPS 98)



1 ммоль (364 мг) буметанида растворяли в 5 мл ТГФ, затем добавляли 1,2 ммоль (194 мг) 1,1-карбонилдимидазола и смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем добавляли 2 ммоль (222 мг) 4-фторанилина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 20 мл 5% раствора бикарбоната натрия и реакционную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Собранную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из EtOH и получали 200 мг желтого порошкообразного вещества (выход 44%).

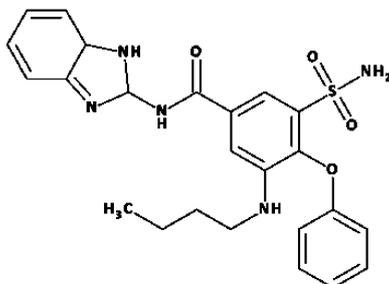
^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 10,40 (s, 1H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,68 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,41-7,10 (m, 6H), 7,02 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,96-6,77 (m, 2H), 4,97 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,12 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,49-1,28 (m, 2H), 1,23-0,97 (m, 2H), 0,78 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 164,7, 158,41 (d, $J=240,4$ Гц) 156,4, 142,2, 138,5, 137,5, 135,32 (d, $J=2,5$ Гц), 132,2, 129,1, 122,54 (d, $J=7,9$ Гц), 122,2, 115,6, 115,19 (d, $J=22,2$ Гц), 113,6, 42,1, 30,3, 19,3, 13,6. МС m/z 347.

3-(Бутиламино)-5-[(4-фторанилино)метил]-2-феноксibenзолсульфонамид (TEPS 99)



0,33 ммоль (150 мг) TEPS 98 растворяли в 20 мл тетрагидрофурана. добавляли 1,32 ммоль (4 экв., 100 мг) комплекса борана с диметилсульфидом. Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником при 86°C в течение ночи. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержалось исходное вещество, смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали с помощью 20 мл разбавленного вдвое насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации из EtOH. Выход: 56 мг (38%) ^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 7,25 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,15-7,04 (m, 3H), 7,06-6,76 (m, 6H), 6,67-6,50 (m, 2H), 6,24 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,72 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,99 (q, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,40-1,18 (m, 2H), 1,21-0,93 (m, 2H), 0,74 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 156,8, 154,32 (d, $J=241,5$ Гц), 145,3 145,29 (d, $J=1,4$ Гц), 137,9, 137,1, 134,9, 129,0, 121,8, 115,5, 115,20 (d, $J=21,9$ Гц), 113,5, 112,98 (d, $J=7,3$ Гц), 112,4, 46,8, 42,1, 39,5, 30,3, 19,3, 13,6. МС m/z 333.

N-(2,7а-дигидро-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойлбензамид (TEPS 100)

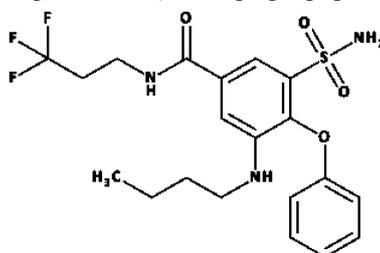


2 ммоль (728 мг) буметанида растворяли в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Добавляли 2,4 ммоль (388 мг) 1,1-карбонилдимидазола и смесь перемешивали в течение 2 ч. После того, как по данным тонкослойной хроматографии в смеси больше не содержался буметанид, добавляли 4 ммоль (532 мг) трифторпропан-1-амин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 20 мл раствора 5% NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Собранную органическую фазу промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Затем растворитель удаляли при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из MeOH. Выход: 413 мг (43%).

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО) δ 12,38 (brs, 1H), 7,95 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,01 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,90 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,13 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,41 (p, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,25-1,04 (m, 2H), 0,79 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО) δ 156,5, 142,1, 138,8, 137,4, 129,2, 122,3, 121,9, 115,6, 114,8, 114,3, 42,2, 30,4, 19,4, 13,7. MS m/z 481.

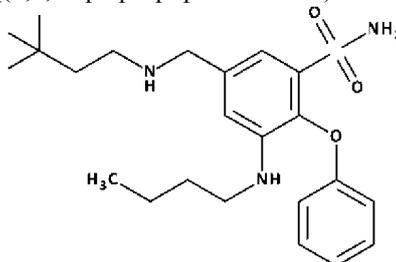
3-(Бутиламино)-4-фенокси-5-сульфамойл-N-(3,3,3-трифторпропил)бензамид (TEPS 101)



1 ммоль (364 мг) буметанида растворяли в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Добавляли 1,2 ммоль (194 мг) 1,1-карбонилдиимидазола и смесь перемешивали в течение 3 ч. После того, как по данным тонкослойной хроматографии весь буметанид вступил в реакцию, добавляли 2 ммоль (300 мг) трифторпропан-1-амина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 20 мл раствора 5% NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Собранную органическую фазу промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизации из EtOH. Выход: 220 мг (47%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,74-7,61 (m, 2H), 7,40 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 2H), 3,64 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,12 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,70-2,37 (m, 2H), 1,42 (p, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,24-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 169,1, 157,8, 144,0, 140,6, 138,4, 132,9, 130,7, 127,96 (d, $J=276,2$ Гц), 124,0, 116,6, 114,9, 114,5, 43,7, 34,60 (q, $J=4,0$ Гц), 34,03 (q, $J=27,8$ Гц), 32,0, 20,8, 14,0. MS m/z 459.

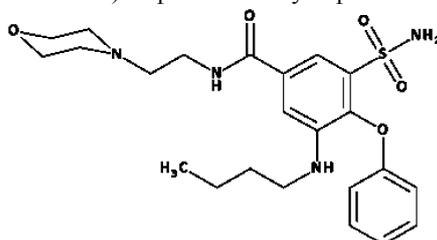
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-[(3,3,3-трифторпропиламино)метил]бензолсульфонамид (TEPS 102)



1,56 ммоль (363 мг) TEPS 101 растворяли в 20 мл ТГФ и добавляли 5,8 ммоль (0,556 мл) комплекса борана с диметилсульфидом. Затем реакционную смесь перемешивали при 86°C в течение ночи. После того, как по данным ТСХ в смеси больше не содержалось исходное вещество, смесь охлаждали до комнатной температуры и затем реакцию останавливали с помощью 20 мл разбавленного вдвое насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Смесь трижды экстрагировали с помощью 25 мл этилацетата, промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир и ТЭА, 1:1+20 мл ТЭА) и перекристаллизовывали из 70% EtOH и получали 178 мг вещества (выход: 26%).

^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,16 (m, 3H), 7,06 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 4,90 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,06 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,91 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,34 (qt, $J=10,9$, 7,1 Гц, 2H), 1,41 (p, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,17 (dq, $J=13,7$, 6,9 Гц, 2H), 0,82 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ 156,4, 142,4, 138,2, 135,7, 135,6, 133,0, 130,1, 126,79 (d, $J=276,8$ Гц), 123,5, 120,5, 115,5, 115,3, 114,3, 53,4, 43,2, 42,23 (q, $J=3,3$ Гц), 34,41 (q, $J=27,7$ Гц), 31,2, 19,9, 13,8. MS m/z 445.

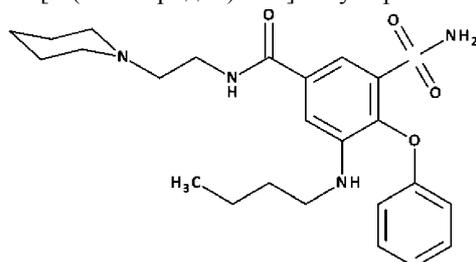
3-(Бутиламино)-N-(2-морфолиноэтил)-4-фенокси-5-сульфамойлбензамид (TEPS 103)



К раствору 1 ммоль (364 мг) буметанида в 5 мл сухого ТГФ добавляли 1,2 ммоль (194 мг) 1,1-карбонилдимидазола (КДИ) и смесь перемешивали в течение 3 ч. После того, как по данным ТСХ весь буметанид вступил в реакцию, добавляли 2 ммоль (0,262 мл) 4-(2-аминоэтил)морфолина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 20 мл 5% раствора NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали с помощью 25 мл этилацетата. Органическую фазу промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ТЭА/этилацетат, 1:9). Полученное вещество сушили в вакууме и получали 385 мг белого порошкообразного вещества (выход 80%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 4H), 3,56 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,13 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,67-2,50 (m, 6H), 1,43 (p, J=6,9 Гц, 2H), 1,28-1,09 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 169,0, 157,8, 143,9, 140,4, 138,3, 130,6, 124,0, 116,6, 115,0, 114,5, 67,7, 58,6, 54,7, 43,7, 37,8, 32,0, 20,8, 14,0. MS m/z 476.

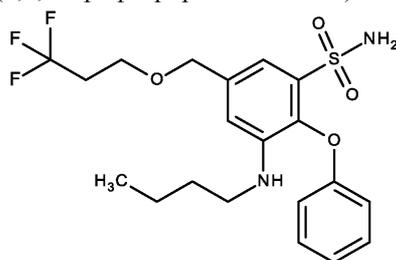
3-(Бутиламино)-4-фенокси-N-[2-(1-пиперидил)этил]-5-сульфамойлбензамид (TEPS 104)



К раствору 1 ммоль (364 мг) буметанида в 5 мл сухого ТГФ добавляли 1,2 ммоль (194 мг) 1,1-карбонилдимидазола (КДИ) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После того, как по данным ТСХ весь буметанид вступил в реакцию, добавляли 2 ммоль (0,285 мл) 4-(2-аминоэтил)пиперидина и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 20 мл 5% раствора NaHCO_3 и смесь трижды экстрагировали с помощью 25 мл этилацетат. Органическую фазу промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью перекристаллизация из 70% EtOH и получали 302 мг вещества (выход: 67%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,05 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,97-6,84 (m, 2H), 3,56 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,13 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,67-2,45 (m, 6H), 1,73-1,33 (m, 8H), 1,26-1,05 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 169,0, 157,8, 143,9, 140,5, 138,3, 133,3, 130,6, 124,0, 116,6, 115,0, 114,5, 58,9, 55,5, 43,7, 38,0, 32,0, 26,6, 25,1, 20,9, 14,0. MS m/z 474.

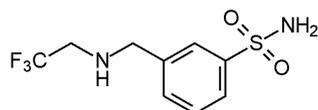
3-(Бутиламино)-2-фенокси-5-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензолсульфонамид (TEPS 105)



В трехгорлой круглодонной колбе 4 ммоль (168 мг) дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (60%) дважды промывали сухим ТГФ. Затем добавляли 5 мл ТГФ, 4,5 ммоль (0,4 мл) 3,3,3-трифтор-1-пропанола и 1 ммоль (368 мг) TEPS 76. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ее останавливали с помощью 10 мл воды. Затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 4+6) и перекристаллизации из толуола и получали 122 мг белого порошкообразного вещества (выход 27%).

^1H ЯМР (200 МГц, MeOD) δ 7,37-7,15 (m, 3H), 7,10-6,81 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,76 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,07 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,66-2,37 (m, 2H), 1,53-1,27 (m, 2H), 1,30-1,02 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, MeOD) δ 158,2, 143,8, 137,8, 137,5, 130,5, 123,7, 116,5, 115,4, 114,5, 73,5, 64,32 (q, J=3,6 Гц), 43,8, 35,04 (q, J=28,3 Гц), 32,1, 20,9, 14,0. MS m/z 446.

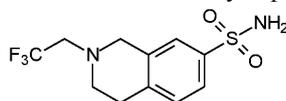
3-[(2,2,2-трифторэтиламино)метил]бензолсульфонамид



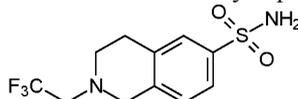
5 ммоль (1,41 г) 2,2,2-трифтор-N-[(4-сульфамойлфенил)метил]ацетамида (Augurusa, A., et al., 2016) растворяли в 10 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ). Смесь охлаждали до 0-4°C и продували аргоном. Тремя порциями через каждые 30 мин осторожно добавляли 25 ммоль (12,5 мл) LiAlH₄ (2,0 М раствор в ТГФ), затем раствор нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали повторно охлаждали до 0-4°C и реакцию останавливали 5% водным раствором NH₄Cl. Добавляли 2 н. раствор HCl до тех пор, пока смесь не становилась полностью прозрачной, и ее дважды экстрагировали этилацетатом. Водную фазу нейтрализовывали путем добавления 2 М раствора NaOH и повторно дважды экстрагировали этилацетатом. Вторую органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Затем продукт перекристаллизовывали из изопропанола. Получали продукт - 387 мг белых кристаллов (выход 28,9%).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (часть А системы АВ, J_{АВ}=8,3 Гц, 2H), 7,52 (часть В системы АВ, J_{АВ}=8,3 Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,86 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,32-3,11 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 1H). ¹³C ЯМР (50 МГц, ДМСО-d₆) δ 144,3, 142,6, 126,2 (q, J=279,3 Гц), 128,1, 125,6, 51,8, 48,7 (q, J=30,3 Гц). MS m/z: 269 M⁺.

2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-сульфонамид



2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-сульфонамид



Пример 2. Ингибирующая активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к NKCC1.

Соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами сопереносчиков Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (NKCC), в частности, NKCC1. Ингибирующую активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к NKCC1 можно определить, например, с помощью приведенного ниже исследования активности NKCC1A.

Для активации NKCC1A до проведения экспериментов по включению ооциты, экспрессирующие hNKCC1A (Lykke, K., et al. 2016), или неинжектированные контрольные ооциты предварительно инкубировали в не содержащем K⁺ растворе при комнатной температуре в течение 30 мин. Для исследования притока K⁺ ооциты обрабатывали изотоническим раствором для исследования, в котором KCl использовали вместо холинхлорида и ⁸⁶Rb⁺ добавляли в качестве индикатора для K⁺. К раствору для исследования добавляли буметанид (положительный контроль), соединение формулы (I), предлагаемое в настоящем изобретении ("лекарственное средство") или контрольный разбавитель (отрицательный контроль). Затем проводили эксперименты по включению при осторожном перемешивании при комнатной температуре в течение 5 мин. Эксперименты по исследованию притока прекращали и определяли содержание радиоактивного изотопа путем подсчета β-частиц с помощью жидкостной сцинтилляции с использованием сцинтилляционной смеси Opti-Fluor и с помощью жидкостного сцинтилляционного анализатора. Затем определяли опосредованное с помощью hNKCC1A включение K⁺, как ([поток_{экспрессирующие NKCC1 ооциты} в присутствии x мкМ лекарственного средства]-[поток_{неинжектированные ооциты} в присутствии x мкМ лекарственного средства]), для внесения поправки на эндогенную активность NKCC. Уменьшение опосредованного с помощью hNKCC1A включения K⁺, наблюдавшееся при использовании исследуемого соединения, указывает на то, что соединение ингибирует NKCC1. При изучении типичных соединений формулы (I), описанных в примерах, с помощью этого исследования показано, что они обладают ингибирующей активностью по отношению к NKCC1.

Публикации

- Alessi, D., Zhang, J., Khanna, A., Hochdorfer, T., Shang, Y., & Kahle, K. T. (2014). The WNKSPAK/ OSR1 pathway: Master regulator of cation-chloride cotransporters. *Science Signaling*(334).
- Ares G., Caceres P., Ortiz P. (2011) Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 301:F1143–F1159.
- Augurusa, A., Mehta, M., Perez, M., Zhu, J., Stephan, D. (2016) Catalytic Reduction of Amides by Electrophilic Phosphonium Cations via FLP Hydrosilylation. *The Royal Society of Chemistry* 52: 12195-12198.
- Cho Y., et al. (2011) Drug Repositioning and Pharmacophore Identification in the Discovery of Hookworm MIF Inhibitors. *Chemistry & Biology* 18, 1089–1101.
- Consiglio, Giovanni; Frenna, Vincenzo; Guernelli, Susanna; Macaluso, Gabriella. (2002). Analysis of substituent effects in the reactions of some 3-nitro-5-X-thiophenes with aniline in benzene. A new interpretation of the 'element effect'. *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)*, Issue 11, Pages 104-117.
- Deidda, G., et al. (2015) Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome. *Nature Medicine* 21, 318-326.
- Deng Y., et al. (2016) Progress in Drug Treatment of Cerebral Edema. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 16: 917-925.
- Denys D., de Geus F. (2005) Predictors of pharmacotherapy response in anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 7: 252–257.

Doolittle J., et al. (2016) Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Archives of Dermatological Research* 1-7).

Dzhala, V. I., Talos, D. M., Sdrulla, D. A., Brumback, A. C., Mathews, G. C., Benke, T. A., & Staley, K. J. (November 2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nature Medicine*(11), pp. 1205-1213.

Hadjikhani N., et al. (2015) Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide: A proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study. *Autism* Vol. 19(2) 149-157).

Hauck, Stefanie; Hiesinger, Kerstin; Khageh Hosseini, Sabrina; Achenbach, Janosch; Biond, Ricardo M.; Proschak, Ewgenij; Zoernig, Martin; Odadzic, Dalibor. (2016). Pyrazolo[1,-5 α]-pyrimidines as a new class of FUSE binding protein 1 (FUBP1) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* Volume 24, Issue 22, Pages 5717-5729.

Hirschfeld, R., 2003 Long-term side effects of SSRIs: sexual dysfunction and weight gain. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64 Suppl 18: 20–24.

Huang Y., et al. (2016) Acute spinal cord injury (SCI) transforms how GABA affects nociceptive sensitization. *Experimental Neurology* 285 82–95).

Kahle, K. T., & Staley, K. J. (2008, September). The bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter NKCC1 as a potential target of a novel mechanism-based treatment strategy for neonatal seizures. *Neurosurg Focus*, pp. 1-7.

Kunzer, Aaron R.; Elmore, Steven W.; Hexamer, Laura; Park, Cheol-Min; Souers, Andrew J.; Sullivan, Gerard M.; Wang, Gary T.; Wang, Xilu; Wendt, Michael D. (2010). Preparation of heterocyclic apoptosis-inducing agents for treatment of cancer and immune disorders. *PCT Int. Appl.* 175pp., Patent 2010, WO 2010083442.

Krystal AD, Sutherland J, Hochman DW (2012) Loop Diuretics Have Anxiolytic Effects in Rat Models of Conditioned Anxiety. *PLoS ONE* 7(4): e35417).

Le'pine, J., (2002) The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *The Journal of Clinical Psychiatry* 63 Suppl 14: 4–8.

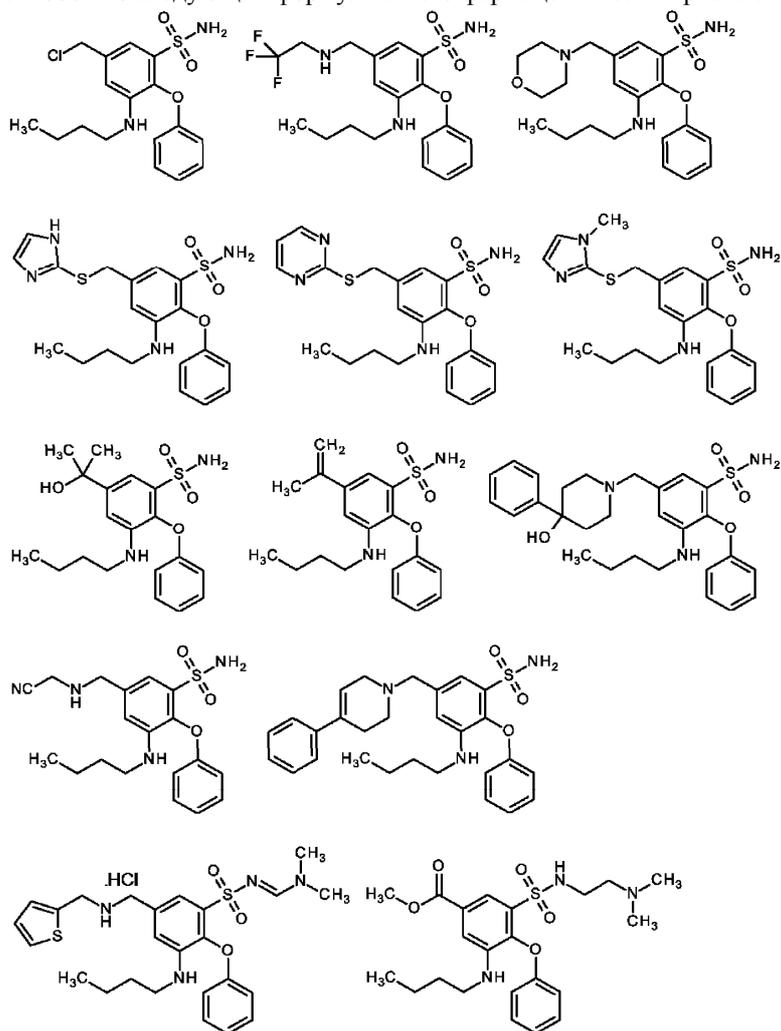
Louie JC et al., *Physiol Rep.* 2016, 4(22). pii: e13024).

Lykke, K., et al. (2016) The search for NKCC1-selective drugs for the treatment of epilepsy: Structure–function relationship of bumetanide and various bumetanide derivatives in inhibiting the human cation-chloride cotransporter NKCC1A. *Epilepsy & Behavior*, 59:42-49.

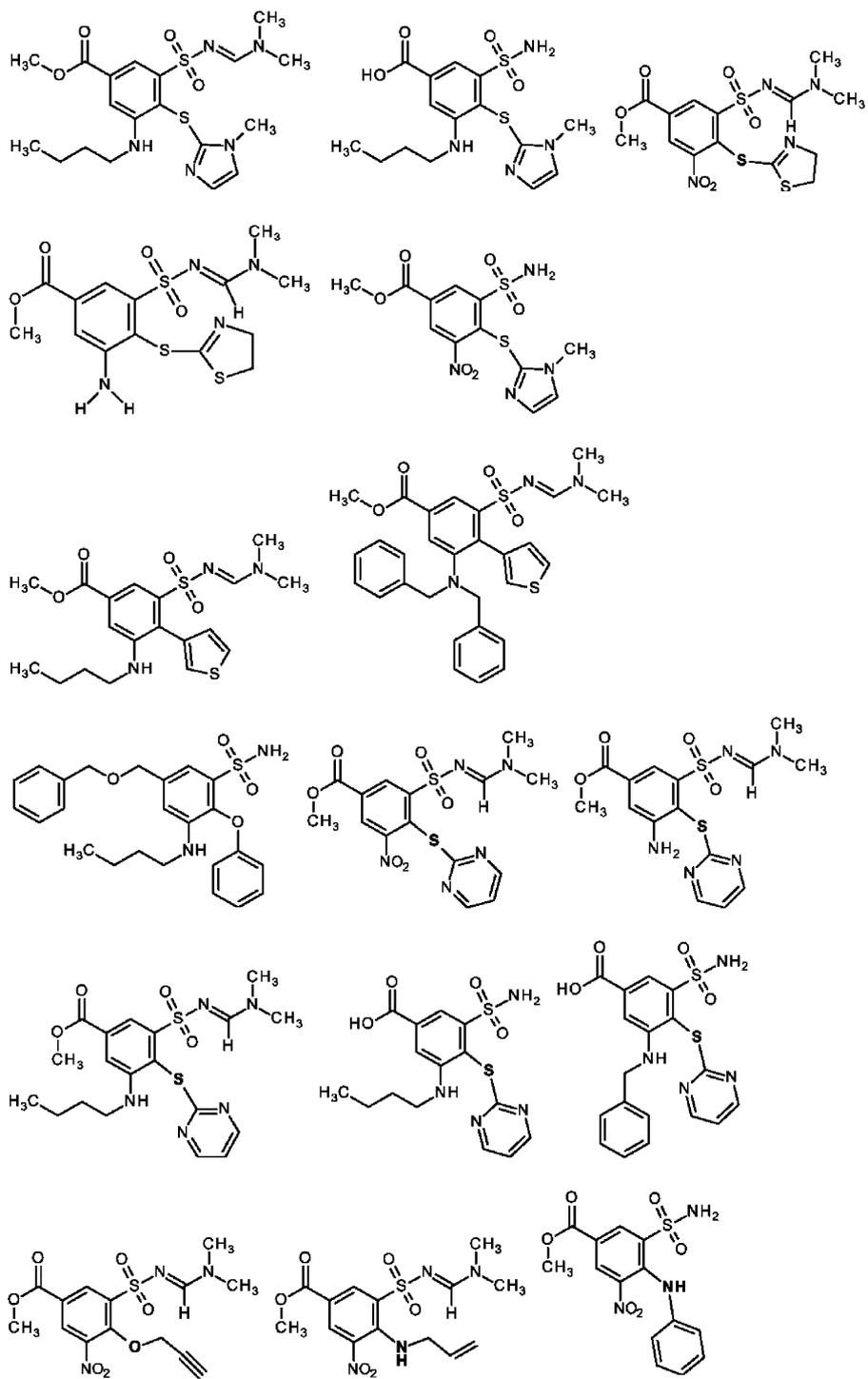
- Maa, E. H., Kahle, K. T., Walcott, B. P., Spitz, M. C., & Staley, K. J. (2011). Diuretics and epilepsy: Will the past and present meet? *Epilepsia*(52), pp. 1559-1669.
- Markadieu, N., Delpire, E. (2014) Physiology and pathophysiology of SLC12A1/2 transporters *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 466:91–105.
- Merner, N.D., et al. (2016) Gain-of-function missense variant in SLC12A2, encoding the bumetanidesensitive NKCC1 cotransporter, identified in human schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 77 22-26.
- Merner, N.D., et al.(2015) Regulatory domain or CPG site variation in SLC12A5, encoding the chloride transporter KCC2, in human autism and schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9, 386.
- Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Bozzano, A.; Spallarossa, M.; Wessjohann, L.; Riva R. (2016). *Molecules*, Volume 21, Issue 9, Pages 1153/1-1153/9.
- Munoz, A., DeFelipe, J., & Alvarez-Leefmans, F. J. (2007). Cation-Chloride Cotransporters and GABAergic Innervation in the Human Epileptic Hippocampus. *Epilepsia*(48), pp. 663-673.
- O'Brien, O.G., et al. (2005) Treatment of edema. *American Family Physician* 71, 2111-2117.
- Owens, D. F., & Kriegstein, A. R. (September 2002). Is there more to GABA than synaptic inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*(3), pp. 715-727.
- Park, Chan Hee; Lee, Sang Hwi; Im, Junhwan; Lee, Soon Ok; Kim, Hoe Moon; Moon, Sung Hyun; Kim, Seunghee; Kim, Jongmin; Ko, Kwang Seok; Choi, Bu Young; Kim, Byungho (2014). Heterocyclic derivatives as STAT3 protein inhibitors and their preparation. *PCT Int. Appl.* 293pp., Patent 2014. WO 2014196793.
- Payne, J. A., Rivera, C., Voipio, J., & Kaila, K. (April 2003). Cation–chloride co-transporters in neuronal communication, development and trauma. *Trends in Neurosciences*(26), pp. 199-206.
- Peti-Peterdi J., Harris R. (2010) Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol* 21:1093–1096.
- Tyzio R. et al. (2014) Oxytocin-Mediated GABA Inhibition During Delivery Attenuates Autism Pathogenesis in Rodent Offspring *Science* 343 (6171), 675-679).
- Xu W., et al. (2016) Chloride Co-transporter NKCC1 Inhibitor Bumetanide Enhances Neurogenesis and Behavioral Recovery in Rats After Experimental Stroke. *Mol Neurobiol* DOI 10.1007/s12035-016-9819-0).
- Yang, Jing; Sun, Hao; Zhao, Jing (2015). Preparation of piperazine derivatives as antitumor agents. *Faming Zhuanli Shenqing* 14pp. Patent 2015, CN 104926804.

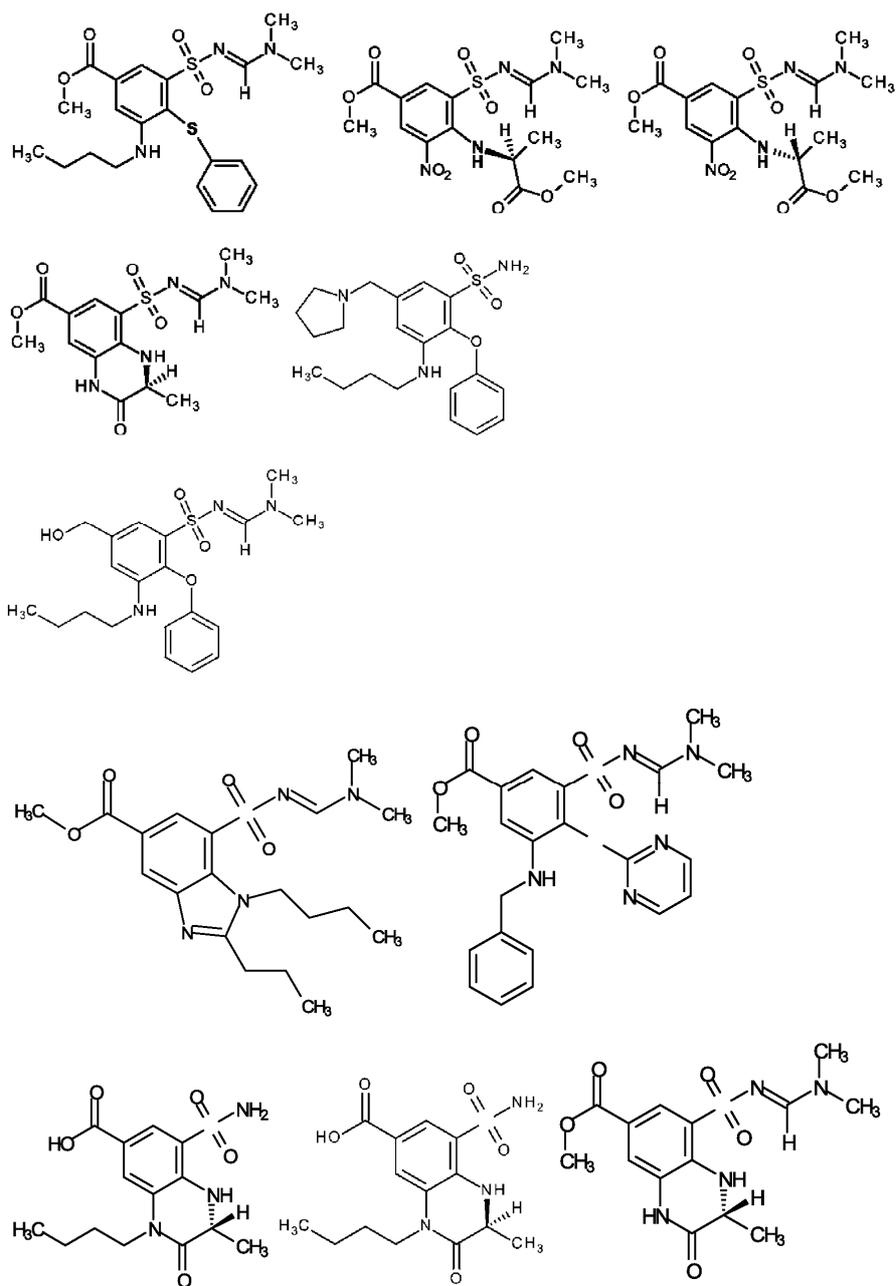
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение любой из следующих формул или его фармацевтически приемлемая соль:

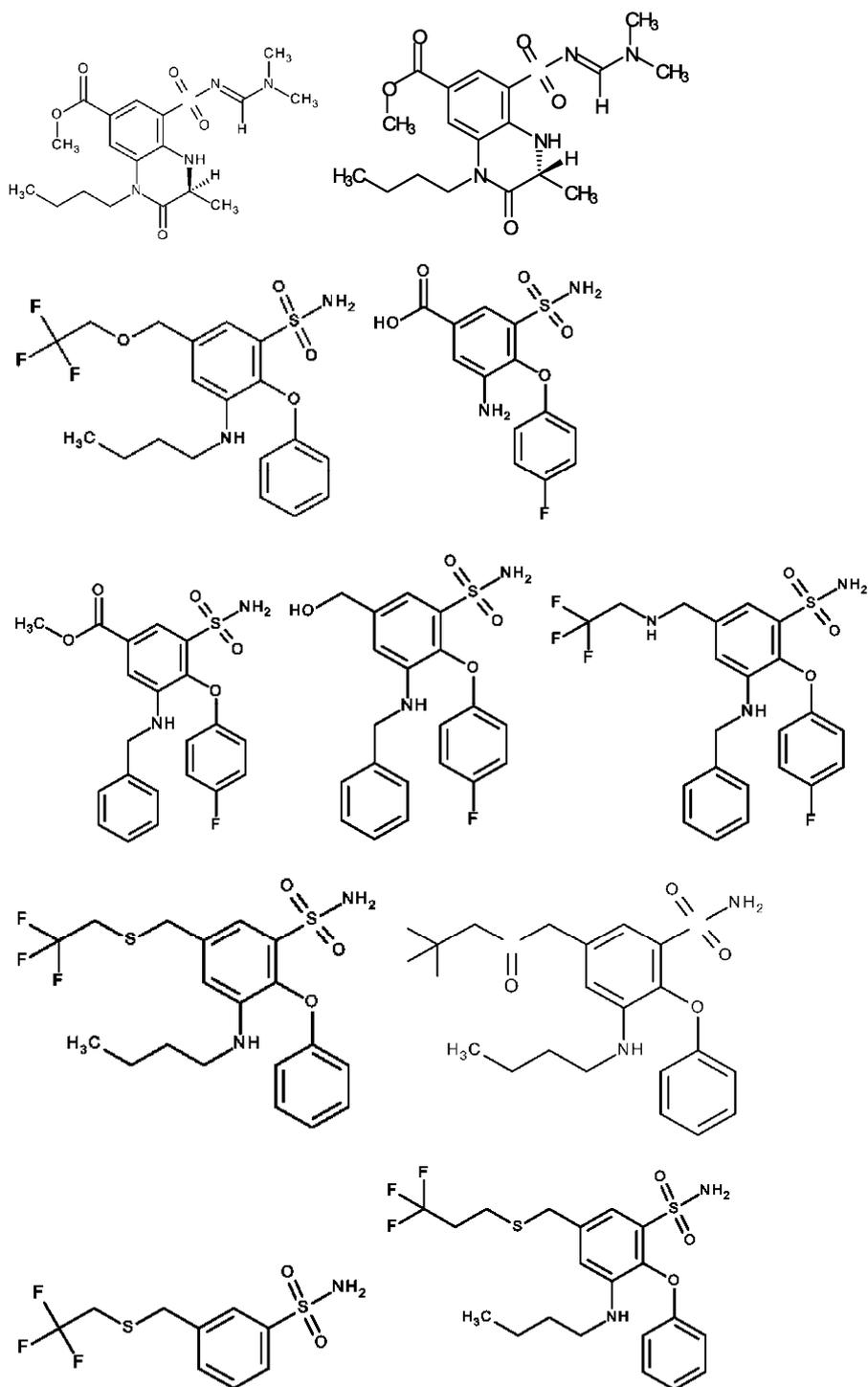


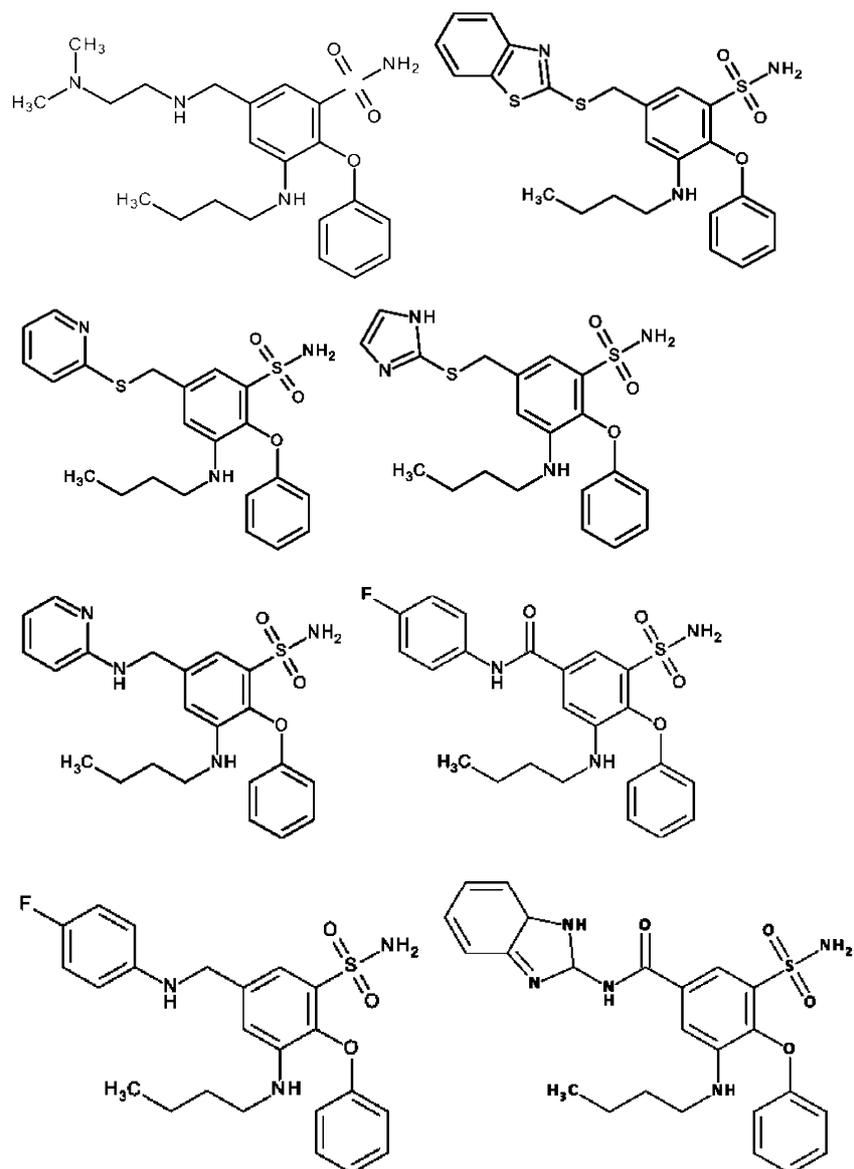
043772

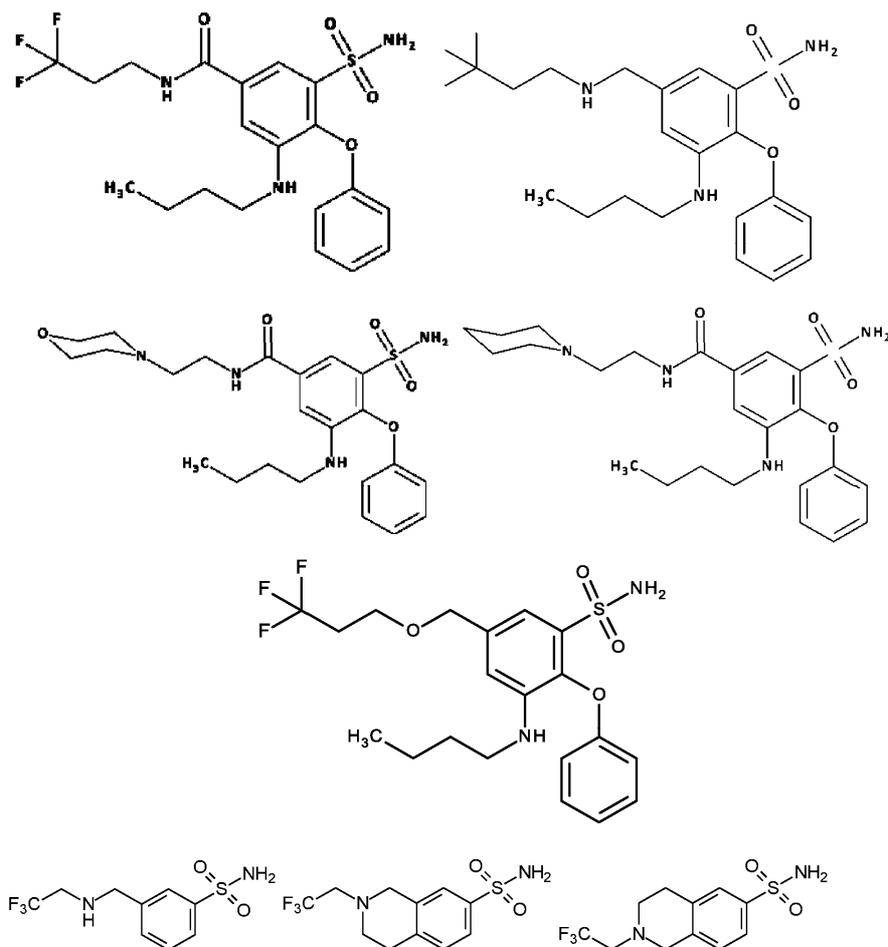




043772







2. Применение соединения по п.1 в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения заболеваний/нарушений, в которых участвуют сопереносчики $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (NKCC).

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

4. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей тревожное нарушение, нарушение аутистического спектра, аутизм, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство, первазивное расстройство развития как компонент нарушения аутистического спектра, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, поражение периферического нерва, удар, болезнь Альцгеймера, шизофрению, астму, отек, синдром Дауна, слабоумие у пациентов, страдающих синдромом Дауна, глаукому.

5. Применение соединения по п.1 для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей тревожное нарушение, нарушение аутистического спектра, аутизм, синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство, первазивное расстройство развития как компонент нарушения аутистического спектра, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, поражение периферического нерва, удар, болезнь Альцгеймера, шизофрению, астму, отек, синдром Дауна, слабоумие у пациентов, страдающих синдромом Дауна, глаукому.

6. Применение по п.4 или 5, где заболевание или нарушение представляет собой первичную открытоугольную глаукому или закрытоугольную глаукому.

7. Применение соединения по п.1 *in vitro* в качестве ингибитора NKCC.

8. Способ ингибирования NKCC *in vitro*, включающий применение соединения по п.1.

