



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 233/64 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 263/57 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 233/64 (2019.08); C07D 295/26 (2019.08); C07D 401/12 (2019.08); C07D 235/18 (2019.08); C07D 403/04 (2019.08); C07D 263/57 (2019.08); C07D 249/08 (2019.08); C07D 413/04 (2019.08); C07D 413/12 (2019.08); A61K 31/506 (2019.08); A61K 31/5377 (2019.08); A61K 31/4523 (2019.08); A61K 31/4453 (2019.08); A61K 31/496 (2019.08); A61K 31/423 (2019.08); A61K 31/4178 (2019.08); A61K 31/415 (2019.08); A61K 31/4196 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017102713, 30.07.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2015

Дата регистрации:
14.01.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2014 EP 14306225.5

(43) Дата публикации заявки: 30.08.2018 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 14.01.2020 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2015/067510 (30.07.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/016370 (04.02.2016)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, Общество с
ограниченной ответственностью "Ляпунов и
партнеры"

(72) Автор(ы):

ВАЛЬМЬЕ Жан (FR),
ЛЕРИ Жан-Филипп (FR),
РОНЬЯН Дидье (FR),
ШМИТТ Мартин (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ИНСЕРМ (ИНСТИТУТ НАСЬОНАЛЬ ДЕ
ЛА САНТ ЭТ ДЕ ЛА РЕШЕРШ
МЕДИКАЛЬ) (FR),
ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ МОНПЕЛЬЕ (FR),
САНТР НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛА РЕШЕРШ
СЬЯНТИФИК (CHRC) (FR),
ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ СТРАСБУРГ (FR)

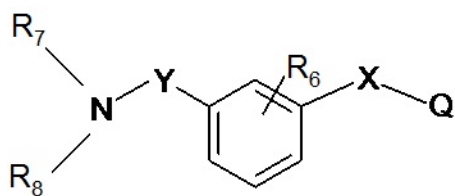
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 2280001 A1, 02.02.2011. WO
2010123139 A1, 28.10. 2010. WO 2009061446 A1,
14.05.2009. WO 2009095399 A2, 06.08.2009 & RU
2493152 C2, 20.09.2013. Lambeng; Lebon N; et
al., Arylsulfonamides as a new class of
cannabinoid CB¹ receptor ligands: Identification
of a lead and initial SAR studies, Bioorganic &
Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol:17, (см.
прод.)

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА FLT3

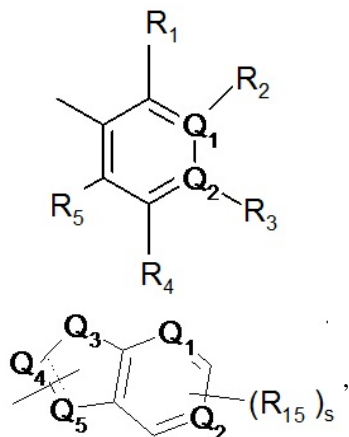
(57) Реферат:

Изобретение относится к новому соединению
формулы (2) и его вариантам, которые являются
антагонистами рецептора FLT3 и могут быть
использованы для лечения болевых расстройств.
Болевые расстройства выбраны из
нейропатической боли, ятрогенной боли, включая

раковую боль, инфекционной боли, включая
герпетическую боль, центральной боли,
ноцицептивной боли, включая
послеоперационную боль, и боли в спине и
ротолицевой области. В общей структурной
формуле (2)



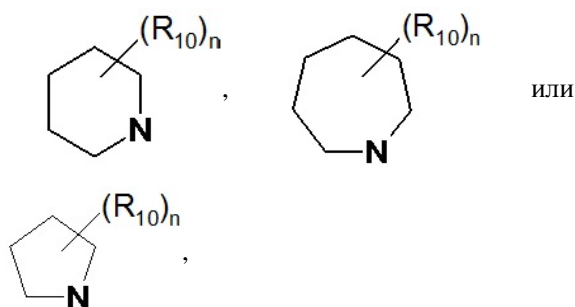
X представляет собой CONH или триазолил;
Y представляет собой SO₂, Q выбран из группы формул:



где Q₁ и Q₂ представляют собой CH; Q₃ выбран из O, S, N и NH; Q₄ выбран из C, N и CO;

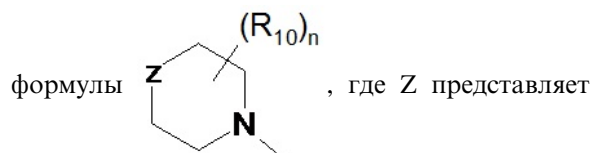
Q₅ выбран из C и N; R₆ выбран из H, OH, алкила, гидроксиалкила и алкокси, R₁ представляет собой OH; R₂ представляет собой H; R₃ выбран из H, OR₁₁, галогена и O-(CH₂)_p-O-алкила; R₄ выбран из H, алкила, галогена, CN, трифторметила, CO-алкила, фенила и бензила; при условии, что один из R₃ и R₄ представляет собой H; R₅ представляет собой H; два из R₂ и R₃, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее 5-6 членов, а остальные из R₂-R₅ представляют собой H, R₇

и R₈ представляют собой алкил или R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формул:



и

где R₁₀ выбран из H, алкила, галогена, трифторметила, арила и гидроксиалкила, или две смежные группы R₁₀ вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют арильную группу; или R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу



с собой группу NR₁₄, где R₁₄ выбран из фенила, бензила и пиримидила, или R₇ представляет собой H и R₈ представляет собой циклоалкил, предпочтительно циклогексил и адамантил, R₁₁ представляет собой H или алкил; R₁₅ представляет собой группу, выбранную из H, галогена, OH и алкокси; s составляет 0, 1, 2 или 3;

n составляет 1 за исключением N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил) бензамида. Изобретение также относится к вариантам соединения формулы (2) – соединениям (1), (2a), (2b), (2c) и (2d) и к группе конкретных соединений, которые описаны в формуле изобретения. 11 н. и 2 з.п. ф-лы, 1 табл., 13 пр.

(56) (продолжение):

Nr:1, Page(s):272 - 277. WO 2007048088 A2, 26.04.2007& EA 200801118 A1, 30.10. 2008. XP002734190 - Compound Summary for: CID 1262923; ZINC01075188, Pubchem Compound; NCBI. EA 27280 B1, 31.07.2017.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 233/64 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 263/57 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 233/64 (2019.08); *C07D 295/26* (2019.08); *C07D 401/12* (2019.08); *C07D 235/18* (2019.08); *C07D 403/04* (2019.08); *C07D 263/57* (2019.08); *C07D 249/08* (2019.08); *C07D 413/04* (2019.08); *C07D 413/12* (2019.08); *A61K 31/506* (2019.08); *A61K 31/5377* (2019.08); *A61K 31/4523* (2019.08); *A61K 31/4453* (2019.08); *A61K 31/496* (2019.08); *A61K 31/423* (2019.08); *A61K 31/4178* (2019.08); *A61K 31/415* (2019.08); *A61K 31/4196* (2019.08); *A61P 35/00* (2019.08)

(21)(22) Application: 2017102713, 30.07.2015

(24) Effective date for property rights:
30.07.2015

Registration date:
14.01.2020

Priority:

(30) Convention priority:
31.07.2014 EP 14306225.5

(43) Application published: 30.08.2018 Bull. № 25

(45) Date of publication: 14.01.2020 Bull. № 2

(85) Commencement of national phase: 28.02.2017

(86) PCT application:
EP 2015/067510 (30.07.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/016370 (04.02.2016)

Mail address:
191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, Obshchestvo s
ogranichennoj otvetstvennostyu "Lyapunov i
partnery"

(72) Inventor(s):

VALME Zhan (FR),
LERI Zhan-Filipp (FR),
RONYAN Dide (FR),
SHMITT Martin (FR)

(73) Proprietor(s):

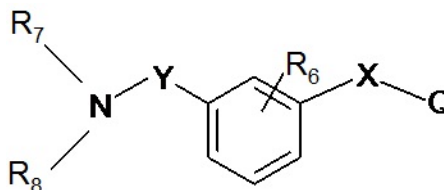
INSERM (INSTITUT NASONAL DE LA
SANT ET DE LA RESHERSH MEDIKAL)
(FR),
YUNIVERSITE DE MONPELE (FR),
SANTR NASONAL DE LA RESHERSH
SYANTIFIK (SNRS) (FR),
YUNIVERSITE DE STRASBURG (FR)

(54) **FLT3 RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

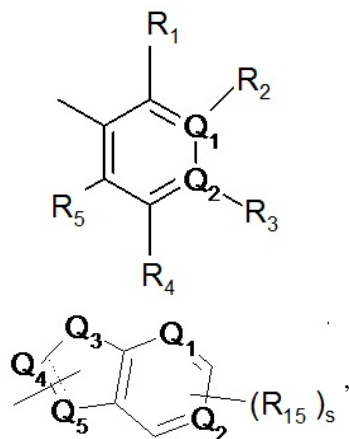
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a novel compound of formula (2) and variants thereof, which are FLT3 receptor antagonists. In general structural formula (2)

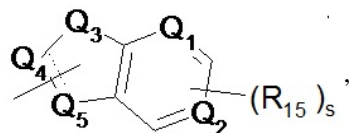


X is CONH or triazolyl; Y is SO₂, Q is selected

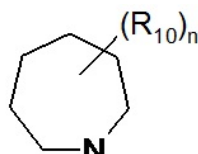
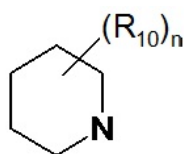
from a group of formulas:



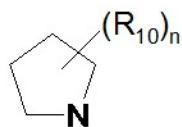
a n d



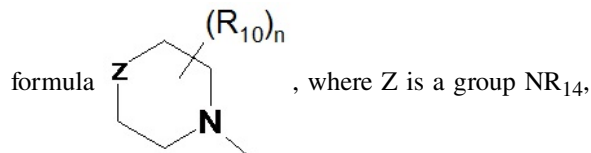
where Q_1 and Q_2 are CH; Q_3 is selected from O, S, N and NH; Q_4 is selected from C, N and CO; Q_5 is selected from C and N; R_6 is selected from H, OH, alkyl, hydroxyalkyl and alkoxy, R_1 is OH; R_2 is H; R_3 is selected from H, OR_{11} , halogen and $O-(CH_2)_p-O$ -alkyl; R_4 is selected from H, alkyl, halogen, CN, trifluoromethyl, CO-alkyl, phenyl and benzyl; provided that one of R_3 and R_4 is H; R_5 is H; two of R_2 and R_3 , or R_3 and R_4 , or R_4 and R_5 together with carbon atoms, to which they are bonded, form an aromatic ring containing 5–6 members, and the rest of R_2 – R_5 are H, R_7 and R_8 are alkyl or R_7 and R_8 together with atom N, to which they are attached, form group of formulas:



or



where R_{10} is selected from H, alkyl, halogen, trifluoromethyl, aryl and hydroxyalkyl, or two adjacent groups R_{10} together with ring atoms, to which they are bonded, form an aryl group; or R_7 and R_8 together with atom N, to which they are attached form group of



where R_{14} is selected from phenyl, benzyl and pyrimidyl, or R_7 is H and R_8 is cycloalkyl, preferably cyclohexyl and adamantyl, R_{11} is H or alkyl; R_{15} represents a group selected from H, halogen, OH and alkoxy; s is 0, 1, 2 or 3; n is 1 with the exception of N-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-(piperidin-1-sulphonyl) benzamide. Invention also relates to versions of the compound of formula (2) - compounds (1), (2a), (2b), (2c) and (2d) and to a group of specific compounds which are described in the patent claim.

EFFECT: inventions can be used for treating pain disorders, pain disorders are selected from neuropathic pain, iatrogenic pain, including cancer pain, infectious pain, including herpetic pain, central pain, nociceptive pain, including postoperative pain, and back pain and orofacial area.

13 cl, 1 tbl, 13 ex

R U 2 7 1 0 9 2 8 C 2

R U 2 7 1 0 9 2 8 C 2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антагонистам рецептора FLT3 для лечения или предупреждения болевых расстройств, рака и аутоиммунных заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Каждое из соматических ощущений, таких как нагревание, охлаждение, мягкое прикосновение и боль, активируются сенсорными нейронами. Определенные типы сенсорных нейронов, клеточные тела которых расположены в заднем корешке и ганглии тройничного нерва, служат различным сенсорным модальностям. Специализированные сенсорные нейроны, называемые ноцицепторами, отвечают за передачу болевой
10 термальной и механической стимуляции кожи. Сведения о молекулах и ионных каналах, необходимых для нормальной передачи болевых термальных и механических стимулов, все еще являются неполными. Предполагается, что термочувствительные ионные каналы семейства TRP (с транзиторным рецепторным потенциалом, от англ. transient receptor potential) важны для передачи болевых ощущений от тепла или холода через
15 ноцицептивные сенсорные нейроны (Jordt *et al.*, 2003). Наиболее полное подтверждение существует для ионного канала TRPV1, активируемого капсаицином, который может быть активирован термальными стимулами в болевом диапазоне. Мыши, лишенные TRPV1, изменяли болевое поведение и не отвечали на болевое раздражение капсаицином. Важным свойством боли является то, что травма и воспаление приводит к повышенной
20 чувствительности к стимулам, которые при обычных условиях вызвали бы только небольшую боль. Этот феномен называется гипералгезией, и предупреждение гипералгезии является главным фактором эффективного обезболивания. TRPV1 может стать важной мишенью для обезболивания, так как этот канал обуславливает термальную гипералгезию, вызванную воспалением (Caterina *et al.*, 2000; Davis *et al.*,
25 2000).

Более того, молекулы, содержание которых повышается в воспаленной ткани, такие как фактор роста нервов (NGF), могут делать чувствительными периферические ноцицепторы к термальным стимулам. Передача сигнала NGF через его рецепторную тирозинкиназу TrkA представляет собой физиологический медиатор воспалительной
30 гипералгезии. Давно известно, что нейроны ганглия заднего корешка (DRG), которым необходим NGF, все являются ноцицепторами. NGF может вызывать глубокую и долговременную термальную и механическую гипералгезию у людей и животных. NGF также может усиливать действие опосредуемых TRPV1 и активируемых болевыми тепловыми сигналами ионных токов в изолированных нейронах DRG. Действительно,
35 при введении животным NGF вызывает термальную гипералгезию, которой необходимо присутствие TRPV1 (Chuang *et al.*, 2001).

Примерно половина ноцицепторов среди зрелых DRG имеют TrkA-рецепторы; остальные, обозначаемые как c-Ret, понижают содержание TrkA во время раннего постнатального развития. Рецепторная тирозинкиназа c-Ret опосредует сигналы,
40 подаваемые семейством лигандов глиального нейротрофического фактора (GDNF). Рецептор c-Ret и его корецепторы GFR α 2 и 3 присутствуют в ноцицептивных нейронах, некоторые из которых чувствительны к теплу и экспрессируют рецепторы TRPV1. Действительно, есть свидетельства того, что лиганды семейства GDNF нейротурин и артемин играют роль в регуляции передачи болевых тепловых сигналов сенсорными
45 нейронами (Malin *et al.*, 2006).

Известно, что помимо Trk и c-Ret рецепторов сенсорные нейроны экспрессируют другие рецепторные тирозинкиназы, такие как c-Kit - рецептор фактора стволовых клеток (SCF). При этом в европейской патентной заявке № EP 2068152 раскрывается

центральная роль SCF и его рецептора, c-Kit, в регуляции чувствительности сенсорных нейронов к естественным стимулам, а также то, что c-Kit может быть объединен с небольшим семейством рецепторных тирозинкиназ, включающим c-Ret и TrkA, которые контролируют параметры передачи сигналов сенсорными нейронами. В указанной

патентной заявке заявлено применение антагониста рецептора c-kit, такого как

низкомолекулярного лекарственного препарата иматиниба, для лечения или

предупреждения расстройства, выбранного из боли, гипералгезии и воспалительной боли.

В WO 2011/083124 (Valmier et al.) впервые представлено доказательство того, что FL

через специфическое взаимодействие с FLT3 играет определяющую роль в

модулировании чувствительности к термальной и механической боли *in vivo*, и

предлагается использование антагонистов рецептора FLT3 для лечения и

предупреждения боли.

Антагонисты рецептора FLT3 известны и описаны в большом количестве публикаций

и патентных заявок, например, Sternberg et al. 2004 и WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969, WO 2006/138155, WO 2007/048088 и WO 2009/095399.

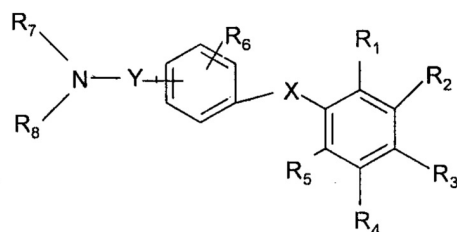
Антагонисты рецептора FLT3 могут представлять собой ингибиторы киназы FLT3. Примеры ингибиторов киназы FLT3 включают AG1295 и AG1296; лестауртиниб (также известный как CEP-701, ранее - KT-5555, Kyowa Hakko, лицензия Cephalon); CEP-5214 и CEP-7055 (Cephalon); CHIR-258 (Chiron Corp.); GTP 14564 (Merck Biosciences UK). Мидостаурин (также известный как PKC 412 Novartis AG); MLN-608 (Millennium USA); MLN-518 (ранее CT53518, COR Therapeutics Inc., лицензия Millennium Pharmaceuticals Inc.); MLN-608 (Millennium Pharmaceuticals Inc.); SU-11248 (Pfizer USA); SU-11657 (Pfizer USA); SU-5416 и SU-5614; THRX-165724 (Theravance Inc.); AMI-10706 (Theravance Inc.); VX-528 и VX-680 (Vertex Pharmaceuticals USA, лицензия Novartis (Switzerland), Merck & Co USA); и XL 999 (Exelixis USA).

Примеры селективных антагонистов рецептора FLT3 описаны в Zarrinkar *et al.* 2009 и в международных патентных заявках № WO 2007/109120 и WO 2009/061446.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены новые селективные антагонисты рецептора FLT3, обладающие высокой активностью.

Соединения имеют общую формулу (1):



где различные заместители являются такими, как определено ниже.

Изобретение также относится к соединениям общей формулы (I) в качестве

лекарственных средств. Соединения общей формулы (I) являются полезными для

лечения болевых расстройств, в частности хронической боли и нейропатической боли.

Соединения общей формулы I также полезны для лечения рака.

Соединения общей формулы I также полезны для лечения аутоиммунных заболеваний.

Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим новое соединение в соответствии с изобретением.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения болевых расстройств, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, определенного в настоящем описании.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, определенного в настоящем описании.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения аутоиммунного заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, определенного в настоящем описании.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

В настоящем описании используются некоторые термины, определенные ниже.

Термины "FLT3" или "рецептор FLT3" (FMS-связанная тирозинкиназа 3), также известный как CD135, Ly72, Flk-2, Flt-3 или B230315G04, используются взаимозаменяемо и под общепринятым в данной области техники значением. Рецептор FLT3 может быть любого происхождения, но обычно представляет собой рецептор FLT3 млекопитающего (например, человека или примата, не являющегося человеком), в частности, рецептор FLT3 человека.

Термины "FL" или "FLT3-лиганд" используются взаимозаменяемо и под общепринятым в данной области техники значением. Они относятся к цитокину, представляющему собой естественный лиганд рецептора FLT3. FL может быть любого происхождения, но обычно представляет собой FL млекопитающего (например, человека или примата, не являющегося человеком), в частности FL человека.

Термин "антагонист рецептора FLT3" включает соединения, которые при введении пациенту приводят к ингибированию или снижению биологической активности, связанной с активацией рецептора FLT3 через FL, у пациента, включая любой из других нижележащих биологических эффектов, следующих из связывания рецептора FLT3 с FL.

В контексте настоящего изобретения антагонисты рецептора FLT3 являются селективными для рецептора FLT3 в сравнении с другими тирозинкиназными рецепторами, такими как рецептор c-Kit. Под "селективным" имеется в виду то, что аффинность антагониста рецептора FLT3 по меньшей мере в 10 раз, предпочтительно в 25 раз, более предпочтительно в 100 раз, наиболее предпочтительно в 150 раз выше, чем аффинность других тирозинкиназных рецепторов (рецептора c-Kit).

При использовании в настоящем описании термин "субъект" обозначает млекопитающее, такое как грызун, представитель семейства кошачьих, представитель семейства псовых и примат. Предпочтительно, субъект в соответствии с изобретением представляет собой человека.

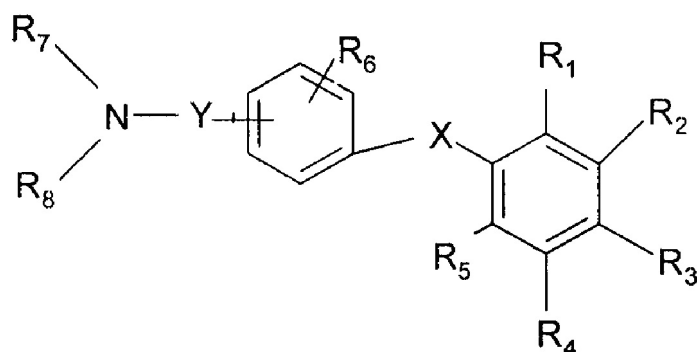
В самом широком значении термин "произведение лечения" или "лечение" относится к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предупреждению расстройства или состояния, по отношению к которому употребляется данный термин, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния.

В частности, "предупреждение" боли может относиться к введению соединений по настоящему изобретению для предупреждения симптомов боли.

"Фармацевтически" или "фармацевтически приемлемый" относится к химическим соединениям и композициям, которые не приводят к побочной, аллергической или

другой нежелательной реакции при введении млекопитающему, в частности человеку, в случае необходимости. Фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент относится к нетоксичному твердому, мягкому или жидкому наполнителю, разбавителю, материалу капсулы или вспомогательному составу любого типа.

Изобретение относится к соединению общей формулы (1)



где

- X выбран из связи, CO, NH, CONH, NHCO и 5-6-членной гетероароматической группы, содержащей 2 или 3 атома N;

- Y представляет собой SO₂ или связь;

- R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ одинаковые или разные, выбраны из H, OH, алкила, галогена, циано, трифторметила, алкилокси, арила, арилалкила, ацила, COOR₁₁, O-(CH₂)_p-O-алкила, 1H-тетразолила, PO₄H₂, амидино и N-гидроксиамидино;

при условии, что по меньшей мере один из R₁-R₅ отличается от H;

- или R₁ является таким, как определено выше, и два из R₂ и R₃, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 6 членов, а остальные из R₂-R₅ представляют собой H;

- или R₁, или R₅ вместе с атомом N или атомом C из X образуют гетероциклическое ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и необязательно один атом O; а остальные из R₂-R₄ являются такими, как определено выше;

- R₆ выбран из H, галогена, гидроксид, алкила, гидроксидалкила и алкокси, или

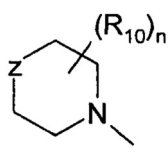
- R₁ вместе с R₆ образуют цепь с O или NH, и

- когда Y представляет собой SO₂,

• R₇ выбран из H, алкила, циклоалкила, фенила, бензила и (CH₂)_q-R₁₂,

• R₈ выбран из H, алкила, циклоалкила/адамантила, пиридила и (CH₂)_r-R₁₃;

• или R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



где Z представляет собой связь, или Z выбран из CHR₁₄, CH₂CHR₁₄, NR₁₄, CH₂NR₁₄ и O,

- R₁₀ выбран из H, алкила, гидроксид, галогена, трифторметила, арила,

гидроксиалкила; или две смежные R₁₀ группы вместе с атомами цикла, к которым они присоединены, образуют арильную группу; или

- когда Y представляет собой связь, R₇ представляет собой H, алкил, гидроксиалкил, или представляет собой моно- или бициклическое необязательно мостиковое циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами, выбранными из алкила, ариалкила и гидроксиалкила, и R₈ представляет собой SO₂, R₁₆, R₁₂ выбран из OH, COOH, CO-алкила, фенила, морфолино, NH₂, NH-алкила, N-(алкила)₂ NH(NH) NH₂ и CH₂COO-алкила;

- R₁₃ выбран из OH и фенила;

- R₁₄ выбран из H, алкила, циклоалкила, арила и арилалкила, где циклоалкильное или арильное кольцо может содержать в циклической структуре один или два гетероатома, выбранных из N и O, и может быть замещено одним или более заместителем, выбранным из алкила, галогена, циано, амина, алкиламино, диалкиламино, нитро, трифторметила, арила, алкиларила, ацила, алкилокси или арилокси;

- R₁₆ представляет собой группу, выбранную из алкила, гидроксиалкила, арила, гетероарила и арилаклина;

- n составляет 0, 1, 2 или 3;

- p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

- q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

- r составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

Y находится в *мета*-положении по отношению к группе X, и R₆ находится в любом положении по отношению к группе X, или его фармацевтически приемлемой соли, за исключением следующих соединений:

N-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

3-(диэтилсульфамоил)-N-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензамид;

N-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(пирролидин-1-сульфонил)бензамид;

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

N-(2-гидроксифенил)-4-метил-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

2-хлор-N-(2-гидроксифенил)-5-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

N-(2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

N-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

N-(2-гидрокси-4-метилфенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

N-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

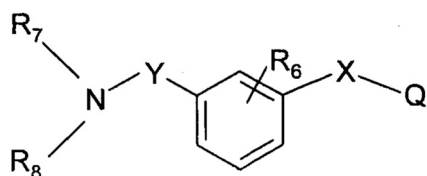
N-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4-метокси-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид;

3-(азепан-1-сульфонил)-N-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4-метоксибензамид.

Исключенные соединения представляют собой коммерчески доступные соединения.

По отношению к этим соединениям не описана какая-либо фармакологическая активность.

В частности, изобретение относится к соединениям общей формулы (2)

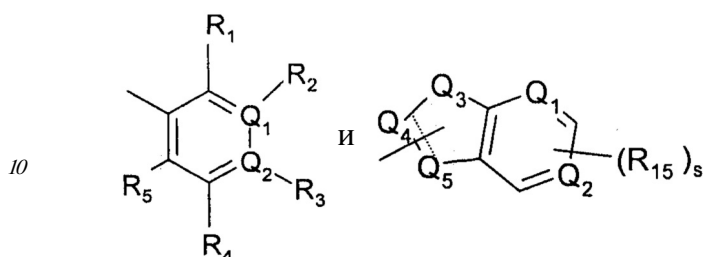


где

- X выбран из связи, CO, NH, CONH, NHCO и 5- или 6-членной гетероароматической группы, содержащей 2 или 3 атома N;

- Y представляет собой SO₂ или связь,

- Q выбран из группы формул:



- R₁ выбран из OR₁₁, COOR₁₁, галогена, 1H-тетразолила; PO₄H₂, амидино и N-гидроксиамидино;

- R₂ выбран из H, алкила, галогена, OR₁₁ и COR₁₁;

- R₃ выбран из H, OR₁₁, галогена и O-(CH₂)_p-O-алкила;

- R₄ выбран из H, алкила, галогена, CO-алкила(C₁-C₆), CN, трифторметила, CO-алкила, фенила и бензила;

- R₅ представляет собой H;

- или R₁ является таким, как определено выше, и два из R₂ и R₃, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее 5-6 членов, а остальные из R₂-R₅ представляют собой H;

- R₆ выбран из H, OH, галогена, алкила, гидроксиалкила и алкокси,

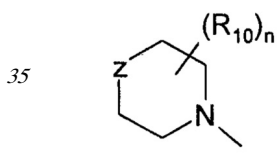
- или R₁ вместе с R₆ образуют цепь с O или NH;

- когда Y представляет собой SO₂,

• R₇ выбран из H, алкила, циклоалкила, фенила, бензила, (CH₂)_q-R₁₂,

• R₈ выбран из H, алкила, циклоалкила/ адамантила, пиридила, (CH₂)_r-R₁₃;

• или R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу, имеющую формулу:



- где Z представляет собой связь, или Z выбран из CHR₁₄, CH₂CHR₁₄, NR₁₄, CH₂NR₁₄ и O,

• R₁₀ выбран из H, алкила, гидроксила, галогена, трифторметила, арила и гидроксиалкила,

• или две смежные группы R₁₀ вместе с атомами цикла, к которым они присоединены, образуют арильную группу; и

- когда Y представляет собой связь,

• R₇ представляет собой H, алкил, гидроксиалкил, или представляет собой моно- или бициклическое необязательно мостиковое циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами, выбранными из алкила, арилалкила и гидроксиалкила, и

- R₈ представляет собой SO₂R₁₆,
 - R₁₁ представляет собой H или алкил;
 - R₁₂ выбран из OH, COOH, CO-алкила, фенила, морфолино, NH₂, NH-алкила, N-(алкила)₂ NH(NH) NH₂, CH₂COO-алкила,
 - R₁₃ выбран из OH и фенила;
 - R₁₄ выбран из H, алкила, циклоалкила, арила и арилалкила, где циклоалкильное или арильное кольцо может содержать в циклической структуре один или два гетероатома, выбранных из N и O, и может быть замещено одним или более заместителем, выбранным из алкила, галогена, циано, амина, алкиламино, диалкиламино, нитро, трифторметила, арила, алкиларила, ацила, алкилокси или арилокси;
 - R₁₅ представляет собой группу, выбранную из H, галогена, OH и алкокси;
 - R₁₆ представляет собой группу, выбранную из алкила, гидроксиалкила, арила, гетероарила и арилакила;
 - один из Q₁ и Q₂ представляет собой CH, а другой представляет собой N;
 - Q₃ выбран из O, S, N и NH;
 - Q₄ выбран из C и N, и CO;
 - Q₅ выбран из C и N;
 - n составляет 0, 1 или 2;
 - p составляет 1, 2, 3 или 4;
 - q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;
 - r составляет 0, 1, 2, 3 или 4;
 - s составляет 0, 1, 2 или 3;
- или их фармацевтически приемлемым солям.

В вышеприведенных общих формулах (1) или (2):

- алкил обозначает группу с нормальной или разветвленной цепью, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примерами подходящих алкильных радикалов являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, неопентил и т.д.

Алкил предпочтительно содержит не более 4 атомов углерода.

- Циклоалкил обозначает циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода, которая может быть моно-, бициклической или мостиковой.

Предпочтительными группы представляют собой циклопропил, цикlopентил, циклогексил и адамантил.

- Арил обозначает ароматическую моно- или бициклическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов углерода, а именно, фенил, бензил, толуил и т.д.

Арил предпочтительно представляет собой фенил.

- Алкиламино и диалкиламино соответственно представляют собой группы формулы -NRR', где R представляет собой H, и R' представляет собой алкил (моноамино), или оба R и R', одинаковые или разные, представляют собой алкил.

- Арилалкил представляет собой группу формулы -RR', где R имеет нормальную или разветвленную цепь, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, и R' представляет собой арильную группу, как определено выше.

- Алкиларил представляет собой группу формулы -RR', где R представляет собой арильную группировку, и R' представляет собой алкильную группу с нормальной или

разветвленной цепью, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода как определено выше, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода.

- Ацил представляет собой группу формулы RCO-, где R представляет собой алкильную или арильную группу, как определено выше.

5 - Алкилокси представляет собой группу формулы -OR, где R представляет собой алкил, как определено выше.

- Арилокси представляет собой группу формулы -OR', где R' представляет собой арил, как определено выше.

10 - Гидроксиалкил представляет собой группу формулы -ROH, где R представляет собой алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено выше.

- Гидроксиарил представляет собой группу формулы -R'OH, где R' представляет собой арильную группировку, как определено выше.

15 - Галоген обозначает атом галогена, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода, в частности, из фтора или хлора.

- 5-членные гетероароматические группы предпочтительно выбраны из группы, состоящей из пиразола, изоксазола, триазола, оксазола, тиазола, имидазола, тиофенила и фуранила;

20 - 6-членные гетероароматические группы предпочтительно выбраны из группы, состоящей из пиридила, пиридазина и пиримидинила.

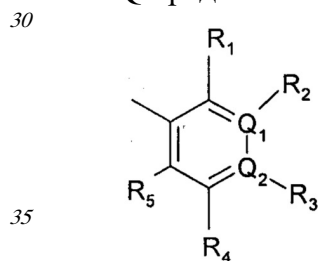
- 5-членные гетероароматические группы, содержащие 2 или 3 атома N, предпочтительно выбраны из пиразолила, имидазолила и триазолила, и наиболее предпочтительно 1H-имидазолила и 1H-1,2,4-триазолила.

25 Наиболее предпочтительными соединениями в соответствии с изобретением являются соединения, обладающие одним или несколькими из следующих признаков:

- X представляет собой CO-NH, или X представляет собой триазолильное кольцо, предпочтительно 1H-1,2,4-триазолильное кольцо,

- Y представляет собой SO₂,

- Q представляет собой группу формулы:

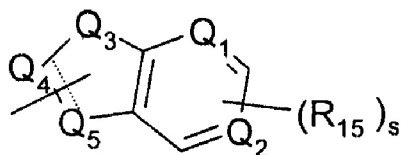


40 - R₁ представляет собой OH, R₂ выбран из H, галогена и OR₁₁, R₃ выбран из H и галогена, R₃ выбран из H, R₄ выбран из H, алкила, галогена, СО-алкила(C₁-C₆), CN, трифторметила, СО-алкила, фенила и бензила; R₅ представляет собой H; или

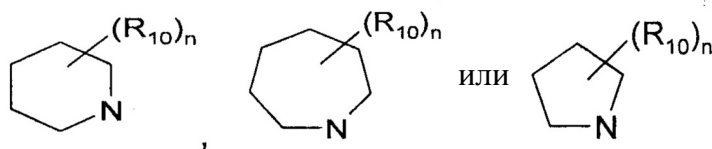
- R₁ представляет собой OH или галоген, и два из R₂ и R₃ или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 6 членов, а остальные из R₂-R₅ представляют собой H,

- Q представляют собой группу формулы Q, выбранную из формулы

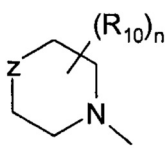
45



- R_{15} представляют собой атом галогена, предпочтительно хлор, фтор или бром,
 - R_7 и R_8 представляют собой алкил, предпочтительно метил; R_7 представляет собой
 Н, и R_8 представляет собой гидроксилалкил, предпочтительно гидроксипропил, или R_7
 представляет собой Н или алкил, например, метил, и R_8 представляет собой циклоалкил,
 предпочтительно циклогексил или адамантил; или R_7 представляет собой Н, и R_8 выбран
 из пиридила, предпочтительно 2-пиридила, фенилэтила и фенилбутила; или R_7 и R_8
 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



где R_{10} и n являются такими, как определено выше, и R_{10} предпочтительно
 представляет собой алкил, гидроксил, галоген, гидроксилалкил, или
 - R_7 и R_8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу
 формулы:



где Z представляет собой NR_{14} , и NR_{14} выбран из фенила, бензила и пиримидила,
 предпочтительно 2-пиримидила;

- n составляет 0 или 1;
- q составляет 1, 2 или 3;
- r составляет 0, 1, 2, 3 или 4;
- s составляет 0, 1 или 2;

Другие предпочтительные соединения формулы (1) представляют собой такие, где:

- X представляет собой CO-NH или триазилил, предпочтительно 1H-1,2,4-
 триазилильное кольцо,

- Y представляет собой SO_2 ,

- Q_1 и Q_2 представляют собой CH,

- R_1 представляет собой OH,

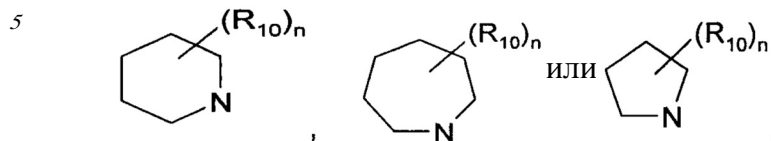
- R_2 представляет собой H,

- R_3 и R_4 являются такими, как определено в п. 1, при условии что один из R_3 и R_4
 представляет собой H;

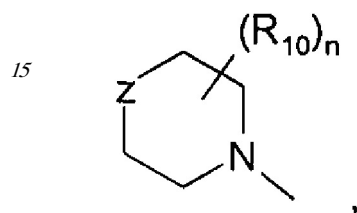
- R_5 представляет собой H; или

- R_1 представляет собой OH, и два из R_2 и R_3 , или R_3 и R_4 , или R_4 и R_5 вместе с атомами
 углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее
 от 5 до 6 членов, а остальные из R_2 - R_5 представляют собой H, или

- R_7 и R_8 представляют собой алкил, предпочтительно метил, или
 - R_7 и R_8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу, имеющую формулы:

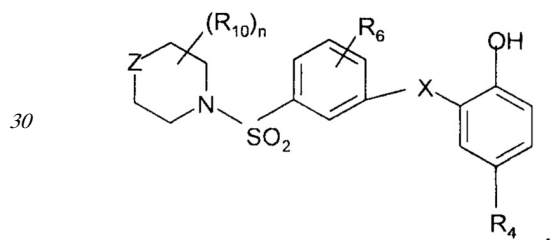


где R_{10} является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно представляет собой
 10 алкил, гидроксил, галоген или гидроксильный алкил, или
 - R_7 и R_8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



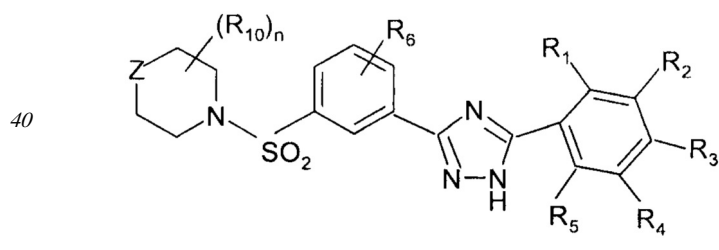
20 где Z представляет собой группу NR_{14} , где R_{14} выбран из фенила, бензила и пиримидинила, предпочтительно 2-пиримидинила, или
 - R_7 представляет собой H и R_8 представляет собой циклоалкил, предпочтительно циклогексил и адамантил,
 - n составляет 1,

25 Особенно предпочтительной группой соединений являются соединения общей формулы (2a)



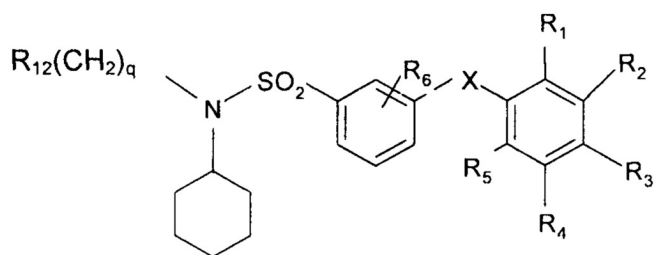
где X, Z, R_4 , R_6 и R_{10} , и n являются такими, как определено выше.

35 Еще одной особенно предпочтительной группой соединений являются соединения общей формулы (2b)



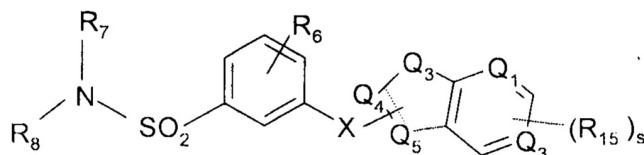
где Z, R_{1-5} , R_6 , и R_{10} и n являются такими, как определено выше.

45 Еще одной особенно предпочтительной группой соединений являются соединения общей формулы (2c)



где Z, R₁₋₅, R₆, R₁₂, и q являются такими, как определено выше.

Еще одной особенно предпочтительной группой соединений являются соединения общей формулы (2d)



где Q₁, Q₂, R₆, R₇, R₈ являются такими, как определено выше, и X представляет собой связь, CONH или NH.

Наиболее предпочтительными являются следующие соединения:

- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(2-гидрокси-5-фенилфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-бензил-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-циано-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-ацетил-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-[5-(1,1-диметил пропил)-2-гидроксифенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(2-гидрокси-4-метокси-фенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(3-гидрокси-2-нафтил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(2-гидрокси-1-нафтил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-карбонил)бензамид;
- 5-хлор-2-гидрокси-N-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-метил-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(диметилсульфамоил)бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфамоил)бензамид;
- 3-(азепан-1-илсульфонил)-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(2-метил-1-пиперидил)сульфонил]бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(3-метил-1-пиперидил)сульфонил]бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4-метил-1-пиперидил)сульфонил]бензамид;
- 3-[(4-бензил-1-пиперидил)сульфонил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[[4-(1-пиперидил)-1-пиперидил]сульфонил] бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонилбензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)сульфонилбензамид;
- 3-(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- N-(5-хлор-1H-индол-7-ил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
- 5-хлор-3-[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]-1H-бензимидазол-2-он;
- 3-(1-адамантилсульфамоил)-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;

- N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(метил)сульфамоил]бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[[2-(гидроксиметил)-1-пиперидил]сульфонил]бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-пиримидин-2-илпиперазин-1-ил)сульфонил-бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(3-фенил-1-пиперидил)сульфонил]бензамид;
 5 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[[3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]сульфонил] бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-пирролидин-1-илсульфонил-бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-морфолиносульфонил-бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-индолин-1-илсульфонил-бензамид;
 N-(2-хлорфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 10 N-(2,5-дихлорфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-N-метил-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-фторфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(4-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 2-хлор-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 15 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-фтор-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфамоил)-4-метил-бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-пиридилсульфамоил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-метил-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 20 N-[(2-гидроксифенил)метил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(4-гидрокси-3-пиридил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 2-гидрокси-N-(2-гидроксифенил)-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-фенилэтилсульфамоил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-фенилбутилсульфамоил)бензамид;
 25 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтилсульфамоил)бензамид;
 N-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]метиламино]фенол;
 N-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-индазол-3-амин;
 4-хлор-2-[2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-имидазол-5-ил]фенол;
 30 3-[бензил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
трет-бутил-2-[[3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]фенил]сульфонил-
 циклогексиламино]ацетат;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-фенилпропил)сульфамоил] бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-гидроксibuтилсульфамоил)бензамид;
 35 2-[[3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]фенил]сульфонилциклогексиламино]
 уксусная кислота;
 2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3H-бензимидазол-4-ол;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфониламино)бензамид;
 40 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
 N-(3-аминопропил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-
 бензолсульфонамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-гуанидинопропил)сульфамоил]
 бензамид;
 45 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-(1-пиперидилсульфонилметил)бензамид;
 N-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 5-хлор-N-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-индазол-3-амин;
 N-(3-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

- 3-хлор-8-(1-пиперидилсульфонил)-5Н-бензо[*b*][1,4]бензоксазепин-6-он;
 N-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 3-хлор-8-(1-пиперидилсульфонил)-5,11-дигидробензо[*b*][1,4]бензодиазепин-6-он;
 5-хлор-2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1,3-бензоксазол;
 4-хлор-2-[3-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]фенол;
 7-хлор-2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3Н-бензимидазол-4-ол;
 5,7-дихлор-2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3Н-бензимидазол-4-ол;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонилметил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-(циклогексилсульфониламино)бензамид;
 4-[[3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]фенил]сульфонилциклогексиламино]
 бутановая кислота;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(5-фенилпентил)сульфамоил]бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-гидроксипропил)сульфамоил] бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-[2-(1-пиперидилсульфонил)фенил]ацетамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-метил-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-6-(циклогексилсульфониламино)пиридин-2-карбоксамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-(циклогексилсульфониламино)пиридин-3-карбоксамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклопентил(метил)сульфамоил]бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-6-карбоксамид;
 3-[2-аминоэтил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
 N-(2-аминоэтил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид;
 3-[4-аминобутил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид;
 N-(4-аминобутил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензамид;
 N-(3-аминопропил)-3-[5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-N-
 циклогексил-бензолсульфонамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфониламино)-5-метокси-бензамид;
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил-[3-(диметиламино)пропил]сульфамоил]
 бензамид;
 3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-[3-(диметиламино)пропил]
 бензолсульфонамид;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-метил-бензамид;
 4-хлор-2-[4-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]триазол-1-ил]фенол;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(3-хлорфенил)бензамид;
 N-(3-аминопропил)-3-бром-N-циклогексил-бензолсульфонамид;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]бензамид;
 4-хлор-2-[4-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]пиримидин-2-ил]фенол;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-фенил-бензамид;
 N-(3-аминопропил)-3-(1,3-бензотиазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(2-метоксифенил)бензамид;
 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(1Н-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид;
 3-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-метил-бензолсульфонамид;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(2-гидроксифенил)бензамид;
 N-(3-аминопропил)-3-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N,N-диметил-бензамид;
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(2-гидрокси-3-метокси-фенил)
 бензамид;
 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(7-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)

бензолсульфонамид;

N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил-бензолсульфонамид;
2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]бензотриазол; N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-тиазоло[4,5-c]пиридин-2-ил-бензолсульфонамид;

5 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(7-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)бензолсульфонамид;

3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)бензамид;

N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(5,6-дихлор-1,3-бензоксазол-2-ил)

10 бензолсульфонамид;

N-(3-аминопропил)-3-(1H-бензимидазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид;

N-(3-аминопропил)-3-бром-N-метил-бензолсульфонамид;

N-(3-аминопропил)-3-бром-N-циклогексил-бензамид;

N-(3-аминопропил)-2-бром-N-циклогексил-бензолсульфонамид;

15 N-(3-аминопропил)-4-бром-N-циклогексил-бензолсульфонамид;

N'-[(3-бромфенил)метил]-N'-циклогексил-пропан-1,3-диамин;

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-морфолинопропил)сульфамоил]бензамид;

3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-(3-морфолинопропил)

20 бензолсульфонамид;

3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-(3-гидроксипропил)

бензолсульфонамид;

N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид;

3-[5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-N-циклогексил-N-метил-

25 бензолсульфонамид;

N-[5-хлор-2-гидрокси-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензамид;

(2-амино-4-хлор-фенил)метил 3-(1-пиперидилсульфонил)бензоат;

N-(2-ацетида-5-хлор-фенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

30 этил-4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]амино]бензоат;

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4-гидрокси-1-пиперидил)сульфонил]бензамид;

4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]амино]бензойная кислота;

N-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

N-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

35 N-(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]бензамид;

N-(3-ацетил-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

N-(5-хлор-2-гидрокси-3-метил-фенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

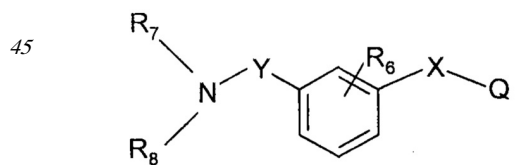
N-[5-хлор-2-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

40 N-[5-хлор-2-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

N-(5-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид;

[4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]амино]фенил]дигидрофосфат.

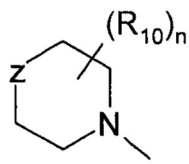
Изобретение также относится к соединениям общей формулы (1)



где все заместители являются такими, как определено ранее, для применения в качестве лекарственных средств, а именно, для лечения болевых расстройств, рака или аутоиммунных расстройств.

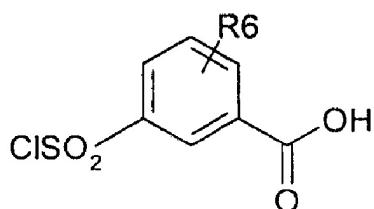
Соединения формулы (1) могут быть получены с использованием общепринятых способов, таких как, например, следующие иллюстративные способы, в которых различные заместители являются такими, как ранее определено для соединений формулы (1), если не указано иное.

В соответствии с первым способом, соединения формулы (1), где X представляет собой CONH, Y представляет собой SO₂, и R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу, имеющую формулу:

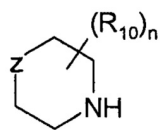


получают способом, включающим следующие стадии:

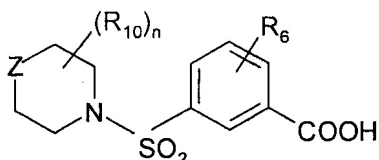
(i) Взаимодействие соединения формулы (3)



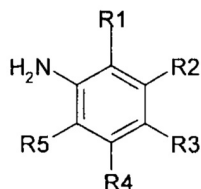
с соединением общей формулы (4)



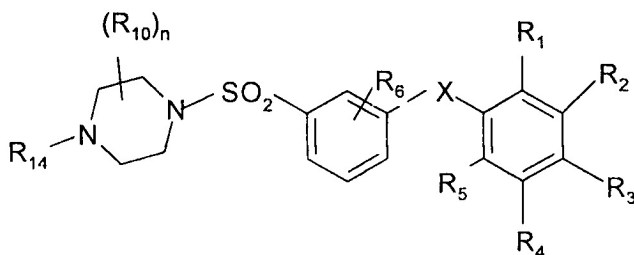
с получением соединения формулы (5)



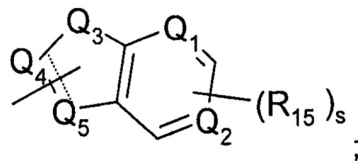
(ii) Взаимодействие соединения формулы (5) с соединением формулы (6)



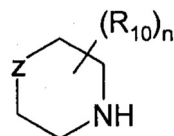
с получением соединения формулы (7)



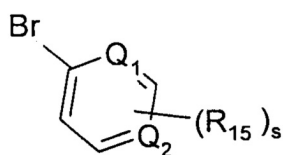
В соответствии со вторым способом, соединения формулы (1), где Q представляет собой группу, имеющую формулу



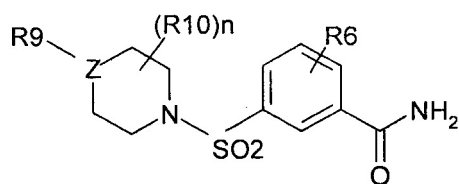
и Y представляет собой SO₂, и R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу, имеющую формулу:



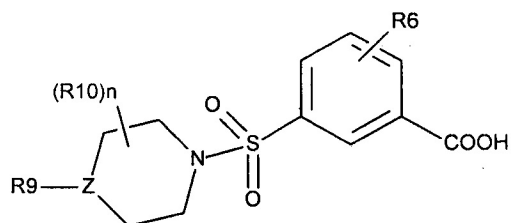
получают путем взаимодействия соединения формулы (8)



с соединением общей формулы (9) в реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига

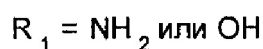
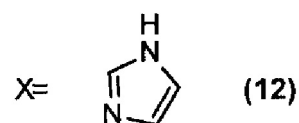
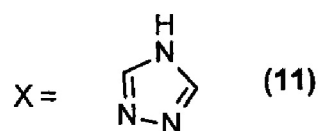
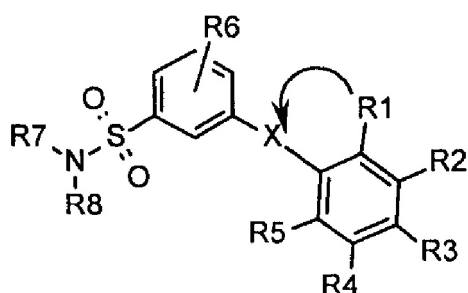


Соединения общей формулы (9) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (10)

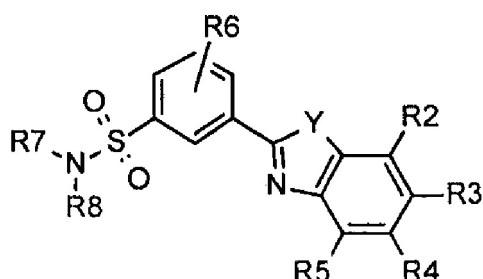


с N,N-карбонилдиимидазолом в присутствии ацетата аммония.

В соответствии с третьим способом, соединения формулы (1), где R₁ вместе с X образует гетероциклическое ароматическое или неароматическое кольцо, и Y представляет собой SO₂, получают в соответствии со следующими стадиями:



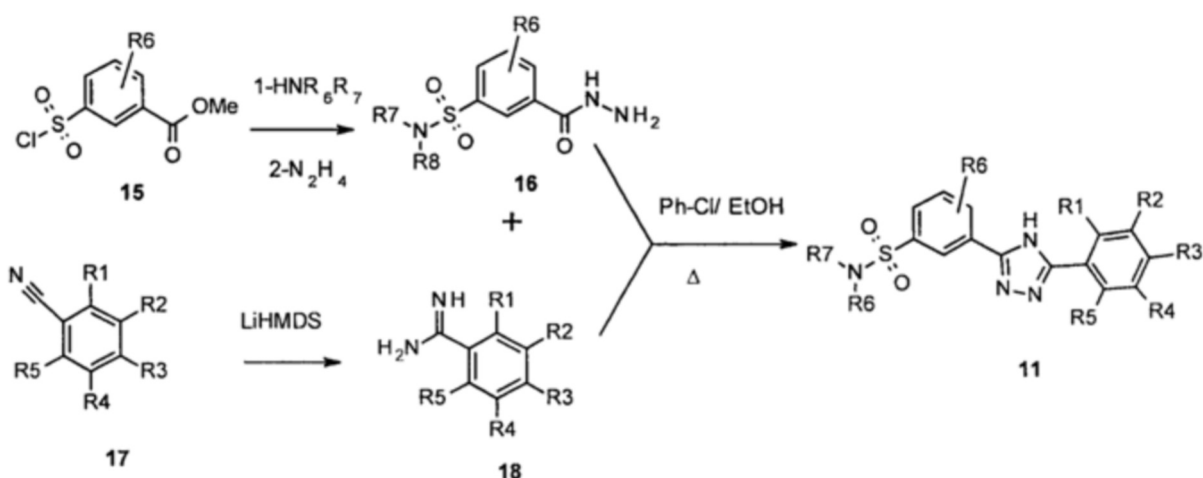
бензо- сдвиг



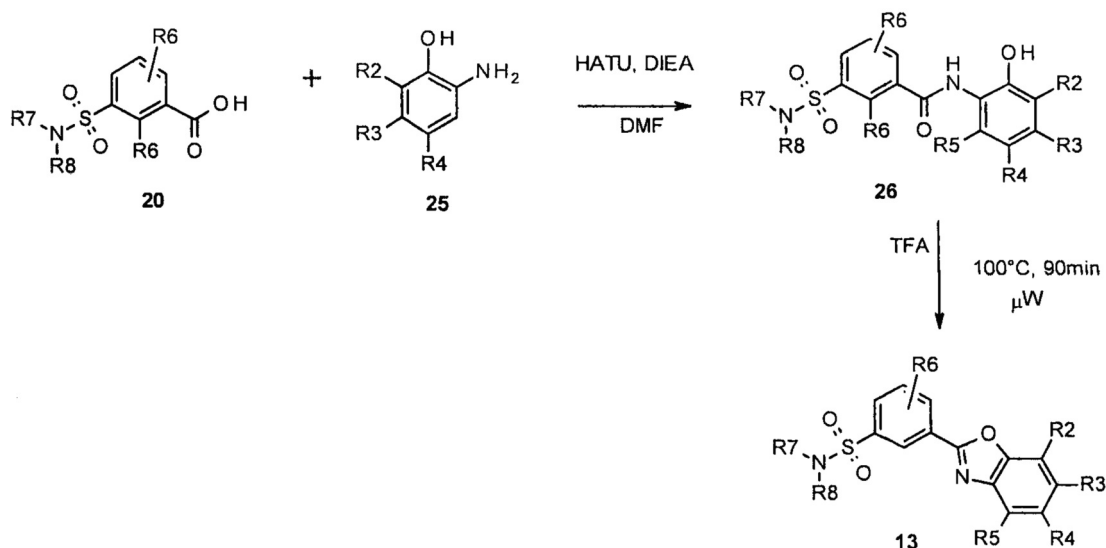
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть получены из известных или коммерчески доступных исходных материалов и реагентов специалистом в области органического синтеза. Такие операции включают рекристаллизацию, колоночную хроматографию или ВЭЖХ (высокоэффективную жидкостную хроматографию). Следующие схемы представлены в деталях в отношении получения типичного замещенного триазола (11), имидазола (12), бензоксазола (13) или бензимидазола (14).

Другие соединения, входящие в объем изобретения, получают в соответствии со следующими схемами реакций.

Общая схема синтеза для получения производных 5-арил-триазол-3-ил-N-бензолсульфонамида

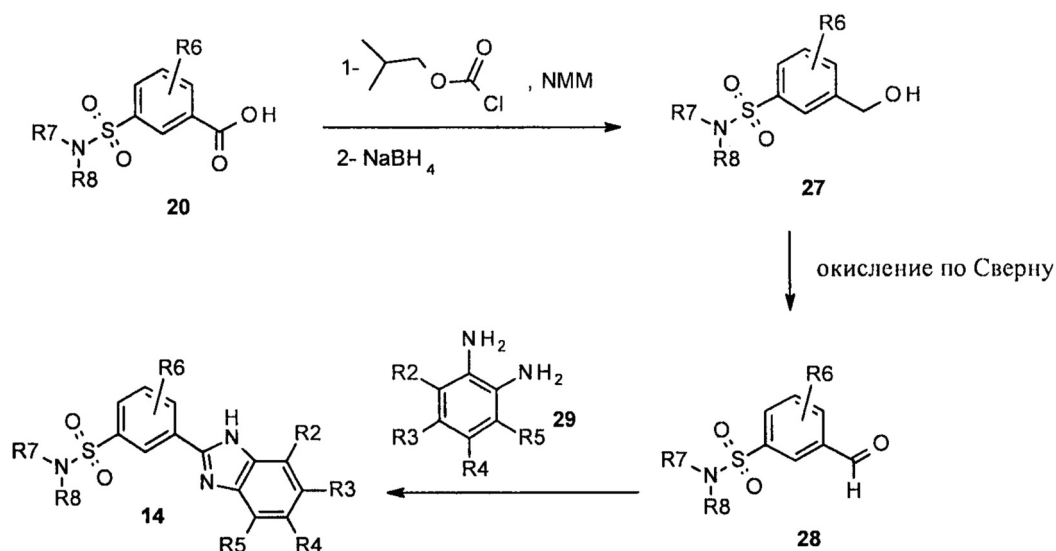


В соответствии с вышеприведенной схемой реакции, производное бензогидрида 16 взаимодействует с производными бензамидина 18 с получением соединений триазола общей формулы 11. Эту реакцию предпочтительно проводят в течение ночи в смеси



В соответствии с вышеприведенной схемой реакции, производное сульфонамида бензойной кислоты **20** вступает в реакцию сочетания с производным 2-гидрокси-анилина **25** с получением соответствующего производного N-(2-гидроксифенил)бензамида общей формулы **26**. Например, для образования такой амидной связи можно использовать реагент реакции сочетания, такой как HATU (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат), в присутствии основания Хунига (N-этилдиизопропиламина), в присутствии инертного растворителя (ДМФА, диметилформамид). Производные 3-(бензоксазол-2-ил)-N-арилсульфонамида общей формулы **13** могут быть получены циклизацией **26** с использованием большого количества разнообразных способов, известных в данной области техники. Общепринятым способом является применение TFA (трифторуксусной кислоты) под воздействием микроволнового излучения.

Общая схема синтеза для получения производных 3-(бензимидазол-2-ил)-N-арилсульфонамида

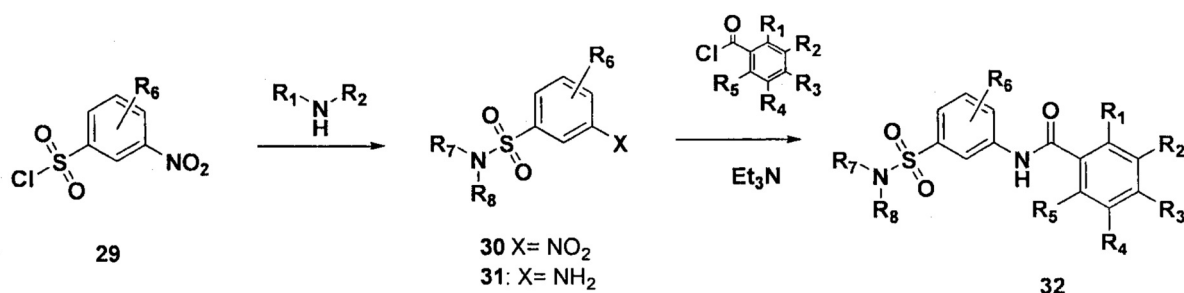


В соответствии с вышеприведенной схемой реакции, производное 3-формиларилсульфонамида общей формулы **28** взаимодействует с подходящими производными бензол-1,2-диамина **29** с получением производного бензимидазола общей формулы **14**. Общепринятый способ включает применение метабисульфита динатрия

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ в протонном растворителе ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). Такая методика приводит к лучшему выходу бензимидазолов в более мягких условиях.

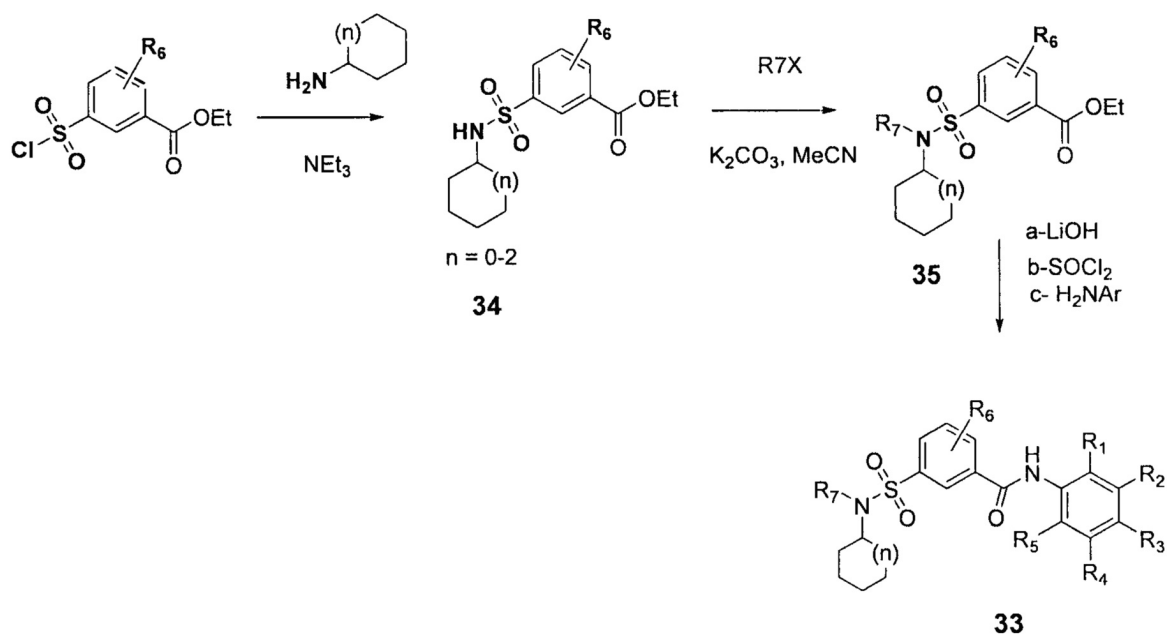
Производное 3-формилбензолсульфонамида **28** может быть получено в ходе двух последовательных стадий из производных 3-хлорсульфонилбензойной кислоты **20** в соответствии со способами, известными из литературы. Например, производное карбоновой кислоты **20** превращали в смешанный ангидрид с изобутилхлорформиатом и восстанавливали *in situ* боргидридом натрия с получением соответствующего производного первичного спирта **27**. Окисление производного первичного спирта **27** в условиях окисления по Сверну (оксалилхлорид, NEt_3 , ДМСО (диметилсульфоксид), -78°C) приводило к получению альдегидной производного **28**.

Общая схема синтеза для получения производных N-(3-сульфамоилфенил)бензамида **32**.



В соответствии с вышеприведенной схемой реакции, производное 3-сульфониланилина общей формулы **31** вступает в реакцию сочетания с подходящим образом замещенным ацилхлоридом с получением соответствующих производных N-(3-сульфамоилфенил)бензамида общей формулы **32**.

Общая схема синтеза для получения производных 3-(N-циклоалкил-N-алкилсульфамоил)бензамида **33**.



В соответствии с вышеприведенной схемой реакции, производное 3-циклоалкилсульфамоилбензоата общей формулы **34** алкилируется подходящим образом замещенным производным галогеналкила с получением соответствующих производных N-(3-сульфамоил-N-алкил)бензамида общей формулы **35**. Производные **33** могут быть получены в ходе трех последовательных стадий из производных **35** в соответствии со

способами, известными из литературы.

Фармакологическая активность соединений может быть исследована с помощью следующих тестов:

Ковалентное мечение клеток, экспрессирующих FLT3, меченных SNAP

Меченые адгезивных клеток

Культуральную среду удаляли из 96-луночных планшетов и добавляли 100 нМ субстрата SNAP-Lumi4 Tb, предварительно разбавленного средой для мечения Tag-lite, до 100 мкл на лунку, и дополнительно инкубировали в течение 1 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Избыток SNAP-Lumi4-Tb удаляли, четырехкратно промывая каждую лунку

100 мкл среды для мечения Tag-lite.

Мечение партии клеток и их заморозка

После удаления культуральной среды из колбы, содержащей адгезивные клетки, в колбу добавляли 5 мл среды для мечения Tag-lite, содержащей 100 нМ SNAP-Lumi4-Tb, и инкубировали в течение 1 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Избыток SNAP-Lumi4-Tb

удаляли, четырехкратно промывая каждую колбу 5 мл среды для мечения Tag-lite.

Клетки отделяли, осаждали центрифугированием (5 мин при 1,300 об/мин) и суспендировали в культуральной среде, содержащей 10% ДМСО. Затем клетки распределяли по 5 миллионов клеток на пробирку и медленно замораживали до -80°C в изопропанол, после чего переносили в жидкий азот для хранения.

Перед использованием замороженные клетки быстро размораживали при 37°C, удаляли среду из пробирок и суспендировали клетки в среде для мечения Tag-lite с плотностью 1 миллион клеток/мл.

Оценка связывания Tag-lite

Оценку связывания Tag-lite проводили через 24 ч после трансфекции на свежих клетках. При использовании замороженных клеток оценку связывания проводили сразу же после размораживания. Когда оценку проводили на адгезивных клетках в 96-луночных планшетах, плотность клеток составляла 50000 клеток на лунку, тогда как плотность, составляющую 10000 клеток на лунку, использовали для проведения оценки связывания в суспензии в 384-луночных планшетах небольшого объема.

Оценка насыщения связывания

Оценку насыщения связывания проводили путем инкубирования клеток с возрастающими концентрациями Red-FL, разбавленного в среде для мечения Tag-lite. Для каждой концентрации определяли неспецифическое связывание путем добавления 0,3 мкМ немеченого FL, разбавленного тем же буфером. В планшеты, содержащие меченые клетки, добавляли 50 мкл (или 10 мкл для 384-луночных планшетов) среды для мечения Tag-lite, 25 мкл (или 5 мкл для 384-луночных планшетов) немеченого FL или среды для мечения Tag-lite с последующим добавлением 25 мкл (или 5 мкл в 384-луночные планшеты) Red-FL. Планшеты инкубировали в течение 4 ч или в течение ночи при комнатной температуре перед измерением сигнала.

Оценка конкурентного связывания

Red-FL и исследуемые соединения разбавляли средой для мечения Tag-lite. Клетки инкубировали с 0,5 нМ Red-FL в присутствии возрастающих концентраций исследуемых соединений. К планшетах, содержащим меченые клетки, добавляли 50 мкл (или 10 мкл для 384-луночных планшетов) среды для мечения Tag-lite, 25 мкл (или 5 мкл для 384-луночных планшетов) исследуемых соединений и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением 25 мкл (или 5 мкл для 384-луночных планшетов) Red-FL. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 4 ч или в течение ночи перед измерением сигнала.

Оценка аутофосфорилирования

Оценку аутофосфорилирования проводили на клетках RS4-11, экспрессирующих эндогенный рецептор FLT3. Использовали плотность 50000 клеток 20 на лунку в суспензии в 384-луночных планшетах маленького объема для определения степени фосфорилирования FLT3. С целью обнаружить соединения-антагонисты и провести данную оценку авторы определяли эффективность FL на клетках RS4-11.

Эффективность FL

Rh-FL (рекомбинантный лиганд FLT3 человека) разбавляли средой для мечения Tag-lite. Клетки инкубировали в присутствии возрастающих концентраций rh-FL. В планшеты, содержащие клетки RS4-11 (10 мкл/лунка) добавляли 2 мкл rh-FL и инкубировали в течение 3 минут при комнатной температуре. Добавляли 4 мкл на лунку лизирующего буфера и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. К клеточному лизату добавляли смесь анти-FLT3 и анти-TYR-969 FLT3 антител, меченых Lumi4-Tb и d2, соответственно (4 мкл), разбавленных средой для мечения Tag-lite. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч или в течение ночи перед измерением сигнала.

Оценка конкуренции

Rh-FL и исследуемые соединения разбавляли средой для мечения Tag-lite. Клетки инкубировали с 0,1 мкМ rh-FL в присутствии возрастающих концентраций исследуемых соединений. В планшеты, содержащие клетки RS4-11 (5 мкл/лунка), добавляли 5 мкл исследуемых соединений и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением 2 мкл rh-FL (0,1 мкМ). После инкубирования rh-FL в течение 3 минут при комнатной температуре добавляли 4 мкл лизирующего буфера и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. К клеточному лизату добавляли смесь анти-FLT3 и анти-TYR-969 FLT3 антител, меченых Lumi4-Tb и d2, соответственно (4 мкл), разбавленных средой для мечения Tag-lite. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч или в течение ночи перед измерением сигнала.

Измерение сигнала

Сигнал измеряли с использованием усовершенствованного флуоресцентного ридера для микропланшетов (RUBYstar, BMG Labtech), оборудованного оптическим модулем HTRF (гомогенной флуоресценции с временным разрешением), позволяющим возбуждать донор при 337 нм и измерять сигнал как при 665 нм, так и при 620 нм. Для лазерного возбуждения была выбрана частота 20 вспышек/лунка. Сигнал как при 665 нм, так и при 620 нм измеряли с использованием следующих настроек временного разрешения: задержка 50 мкс, время интеграции 400 мкс. Отношения HTRF получали делением сигнала акцептора (665 нм) на сигнал донора (620 нм) и умножения полученного значения на 10000. Коэффициент 10000 использовался исключительно для упрощения обработки данных.

Анализ данных и статистика

Значения K_d флуоресцентного лиганда определяли из кривых насыщения специфического связывания с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Значения K_i соединений определяли из экспериментов по конкурентному связыванию в соответствии с уравнением Ченга-Пруссофа. Значения EC_{50} и IC_{50} rh-FL и соединений определяли из сигмоидальных кривых зависимости «доза-эффект» с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Селективность антагонистов рецептора FLT3 можно определить, например, путем проведения биохимической оценки связывания киназы, такой как оценка связывания

KinomeScan, как описано в Fabian *et al.* 2005 и Karaman *et al.* 2008. Для исследования FLT3 может быть использована киназная конструкция, включающая только каталитический домен (аминокислоты 592-969 в NP_004110.2). Эта конструкция не включает
 5 аффинности открытого активного сайта FLT3 к ингибиторам, как ранее было описано в Zarrinkar *et al.* 2009.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (1) включают их соли присоединения кислоты и основания. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, образующих нетоксичные соли. Примеры включают ацетатные,
 10 аспартатные, бензоатные, безилатные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, боратные, камзилатные, цитратные, эдизилатные, эзилатные, формиатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гексафторфосфатные, гибензатные, гидрохлоридные/хлоридные, гидробромидные/бромидные, гидроиодидные/
 15 иодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтилатные, 2-напзилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные, и ксинафоатные соли.

Для обзора подходящих солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (1) могут быть получены одним или несколькими из трех способов:

(i) путем взаимодействия соединения формулы (1) с желаемой кислотой или основанием;

25 (ii) путем удаления кислотно- или основнолабильной защитной группы из подходящего предшественника соединения формулы (1), или раскрытием кольца подходящего циклического прекурсора, например, лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или основания; или

(iii) путем превращения одной соли соединения формулы (1) в другую реакцией с
 30 подходящей кислотой или основанием, или посредством подходящей ионообменной колонки.

Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпасть в осадок и быть отфильтрована, или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень диссоциации полученной соли может варьировать от полностью
 35 диссоциированной до практически недиссоциированной.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах. Термин «сольват» используется здесь для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по изобретению и
 40 стехиометрическое количество молекул одного или более фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» используется в случае, если указанный растворитель представляет собой воду.

В объем изобретения включены комплексы, такие как клатраты, инклюзионные комплексы типа «лекарственное средство-хозяин», в которых, в отличие от
 45 вышеупомянутых сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственных средств, содержащие два или более органических и/или неорганических компонента, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть диссоциированы,

частично диссоциированы или недиссоциированы. Для обзора таких комплексов см. в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, автор Haleblan (август 1975).

Далее по тексту все ссылки на соединения формулы (1) включают ссылки на их соли, сольваты и комплексы, и сольваты и комплексы их солей.

5 Соединения по изобретению включают соединения формулы (1), как определено выше по тексту, включая все их полиморфы и кристаллические формы, их пролекарства и изомеры, когда это уместно.

Так называемые «пролекарства» соединений формулы (1) также находятся в объеме настоящего изобретения. Таким образом, некоторые производные соединений формулы
10 (1), которые сами по себе могут обладать небольшой фармакологической активностью или вообще ее не демонстрировать, при введении в или на тело могут преобразовываться в соединения формулы (1), имеющие требуемую активность, например, посредством гидролитического расщепления. Такие производные называются «пролекарствами». Дополнительную информацию о применении пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as
15 Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi и W. Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства в соответствии с изобретением могут, например, быть получены путем замены подходящих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы
20 (1), определенными группировками, известными специалистам в данной области техники как «про-группировки», как описано, например, в "Design of Prodrugs" автором Н. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Некоторые примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают их амиды, например, соединение, в котором, в зависимости от ситуации, водород(ы) аминогруппы
25 соединения формулы (1) замещен/замещены (C_1 - C_{10})алканоилом.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с вышеприведенными примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеуказанных ссылках. Более того, некоторые соединения формулы (1) сами могут выступать в роли пролекарств других соединений формулы (1).

30 В объем изобретения также включены метаболиты соединений формулы (1), то есть, соединения, образующиеся *in vivo* при введении лекарственного средства, такие как их первичные аминопроизводные или их фенольные производные, или карбоновокислотные производные.

35 Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают такие, в которых растворитель, использованный при кристаллизации, может быть изотопно-замещенным, например, D_2O .

Соединения формулы (1), их фармацевтически приемлемые соли и/или производные формы, представляют собой полезные фармацевтически активные соединения, подходящие для терапии и профилактики болевых расстройств.

40 Соединения формулы (1), их фармацевтически приемлемые соли и/или производные формы, также представляют собой полезные фармацевтически активные соединения, подходящие для терапии и профилактики рака.

Соединения формулы (1), их фармацевтически приемлемые соли и/или производные формы, также представляют собой полезные фармацевтически активные соединения,
45 подходящие для терапии и профилактики аутоиммунных заболеваний.

Соответственно, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

"Фармацевтически" или "фармацевтически приемлемый" относится к химическим соединениям и композициям, которые не производят побочной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении млекопитающему, в частности человеку, при необходимости. Фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент относится к нетоксичному твердому, мягкому или жидкому наполнителю, разбавителю, материалу капсулы или вспомогательному составу любого типа.

Для образования терапевтических композиций соединения по изобретению также могут быть объединены с матрицами замедленного высвобождения, такими как биоразлагаемые полимеры.

Помимо соединений по изобретению фармацевтическая композиция может дополнительно содержать вспомогательный активный ингредиент для лечения того же заболевания, на которое направлено соединение по изобретению, или другого заболевания.

Композиция по изобретению предпочтительно содержит комбинацию соединения по изобретению и вспомогательного активного ингредиента для лечения болевого расстройства и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиция по изобретению может дополнительно содержать комбинацию соединения по изобретению и вспомогательного активного ингредиента для лечения рака и фармацевтически приемлемый носитель;

Композиция по изобретению может дополнительно содержать комбинацию соединения по изобретению и вспомогательного активного ингредиента для лечения аутоиммунного заболевания и фармацевтически приемлемый носитель.

Активные ингредиенты предназначены для одновременного или последовательного введения.

Соединения по изобретению могут быть введены любым подходящим путем.

Таким образом, соединение по изобретению может находиться в составе фармацевтической композиции для перорального, буккального, интраназального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного), местного или ректального введения, или в форме, подходящей для введения ингаляцией или инсуффляцией.

При пероральном введении фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки или капсулы, изготовленной общепринятыми способами с фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как связывающее вещество (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнитель (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазывающее вещество (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлитель (например, картофельный крахмал или натрия крахмал гликолят); или смачивающий агент (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты при помощи способов, хорошо известных в данной области техники. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме, например, раствора, сиропа или суспензии, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления водой или другим подходящим носителем перед использованием.

Такие жидкие препараты могут быть изготовлены общепринятыми способами с фармацевтически приемлемой добавкой, такой как суспендирующий агент (например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза или съедобный гидрогенизированный жир); эмульгирующий агент (например, лецитин или камедь); безводный носитель (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт); и консервант

(например, метил- или пропил-пара-гидроксibenзоаты, или сорбиновая кислота).

При буккальном введении композиция может находиться в форме таблеток или пастилок, изготовленных общепринятым способом. Соединение по настоящему изобретению может также быть изготовлено в форме для замедленной доставки в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Примеры таких лекарственных форм можно найти в патентах США №3538214, 4060598, 4173626, 3119742 и 3492397, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Соединение по изобретению может находиться в форме для парентерального введения путем инъекции, включая применение общепринятых техник катетеризации или инфузии. Композиции для инъекций могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать препаратобразующий агент, такой как суспендирующий, стабилизирующий и/или диспергирующий агент.

Альтернативно, активный ингредиент может находиться в форме порошка для растворения в подходящем носителе, например стерильной апиrogenной воде. Перед использованием композиции для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно для значения pH от 3 до 9), однако для некоторых применений они могут находиться в более подходящей форме стерильного безводного раствора или в сухой форме для использования совместно с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу подавления или облегчения боли у субъекта путем введения дозы антагониста по изобретению, модулируя таким образом активность рецептора FLT3.

Соединения по настоящему изобретению следовательно являются потенциально полезными для лечения широкого диапазона болевых расстройств, в частности, острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, ятрогенной боли, включая раковую боль, инфекционной боли, включая герпетическую боль, висцеральной боли, центральной боли, дисфункциональной боли, включая фибромиалгию, ноцицептивную боли, включая послеоперационную боль, и боли смешанного типа, действующей на внутренние органы, желудочно-кишечный тракт, структуры черепа, костно-мышечную систему, позвоночник, мочеполовую систему, сердечно-сосудистую систему и ЦНС (центральную нервную систему), включая раковую боль, боль в спине и ротолицевой области.

Другие болевые состояния, для лечения которых можно применять соединения по настоящему изобретению, включают аутоиммунные заболевания, включая множественный склероз, нейродегенеративные расстройства, неврологические расстройства, включая эпилепсию и сенсомоторные патологии, синдром раздраженного кишечника, остеоартрит, ревматоидный артрит, нейропатологические расстройства, функциональные расстройства кишечника, воспалительные заболевания кишечника, боль, связанную с дисменореей, тазовую боль, цистит, панкреатит, мигрень, кластерную головную боль и головную боль напряжения, диабетическую нейропатическую, периферическую нейропатическую боль, ишиас, каузалгию и состояния дисфункции нижних мочевых путей.

Боль в общем случае можно классифицировать как острую или хроническую. Острая боль начинается неожиданно и длится недолго (обычно двенадцать недель или менее).

Обычно она связана с конкретной причиной, такой как определенное повреждение, и часто бывает острой и сильной. Этот тип боли может возникать после определенных повреждений, полученных в результате операции, лечения зубов, растяжения или вывиха. Острая боль обычно не приводит к какому-либо долгосрочному физиологическому ответу. Напротив, хроническая боль представляет собой долгосрочную боль, обычно сохраняющуюся более трех месяцев и приводящую к существенным физиологическим и эмоциональным проблемам. Типичными примерами хронической боли являются нейропатическая боль (например, болезненная диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия), карпальный туннельный синдром, боль в спине, головная боль, раковая боль, артритная боль и хроническая послеоперационная боль.

Когда происходит существенное повреждение ткани организма, в результате заболевания или травмы, характеристики ноцицепторной активации меняются и возникает повышение чувствительности на периферии, локально вокруг повреждения и центрально, где заканчиваются ноцицепторы. Эти эффекты приводят к усиленному ощущению боли. При острой боли эти механизмы могут быть полезными для стимуляции защитных реакций, которые могут способствовать лучшему прохождению процессов восстановления. Обычно ожидается, что чувствительность возвратится к норме, как только произойдет заживление повреждения. Однако при многих состояниях хронической боли гиперчувствительность длится намного дольше, чем процесс заживления, и часто является результатом повреждения нервной системы. Это повреждение часто приводит к аномалиям в сенсорных нервных волокнах, связанных с дезадаптацией и нарушенной активностью (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Клиническая боль присутствует, когда среди характерных симптомов у пациента наблюдаются дискомфорт и аномальная чувствительность. Пациенты обычно довольно сильно различаются и могут демонстрировать различные болевые симптомы. Такие симптомы включают: 1) спонтанную боль, которая может быть тупой, жгучей или колющей; 2) гиперболизированные болевые ответы на болевые стимулы (гипералгезия); и 3) боль, вызываемую обычно безвредными стимулами (аллодиния - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Хотя пациенты, страдающие от различных форм острой и хронической боли, могут иметь схожие симптомы, лежащие в основе этого механизмы могут быть различными, и поэтому могут требовать различных стратегий лечения. Следовательно, боль можно также подразделить на ряд различных подтипов в соответствии с различной патофизиологией, включающих ноцицептивную, воспалительную и нейропатическую боль.

Ноцицептивная боль индуцируется повреждением ткани или сильными стимулами, которые потенциально могут вызвать повреждение. Болевые афференты активируются посредством передачи стимулов ноцицепторами на месте повреждения и активируют нейроны в спинном мозге на уровне их терминации. Затем сигнал передается вверх по проводящим путям спинного мозга в головной мозг, где происходит восприятие боли (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Активация ноцицепторов активирует два типа афферентных нервных волокон. Миелинизированные А-дельта волокна осуществляют передачу быстро и отвечают за ощущение острой и колющей боли, тогда как немиелинизированные С волокна осуществляют передачу с более медленной скоростью и сообщают тупую или ноющую боль. Ноцицептивная боль от умеренной до тяжелой острой является выраженным признаком боли, являющейся результатом травмы центральной нервной системы, растяжений/вывихов, ожогов, инфаркта миокарда и острого панкреатита, послеоперационной боли (боль после любых хирургических

вмешательств), посттравматической боли, почечных колик, раковой боли и боли в спине. Раковая боль может представлять собой хроническую боль, такую как боль, связанную с опухолью (например, костная боль, головная боль, боль в лицевой части или висцеральная боль), или боль, связанную с противораковой терапией (например, 5 постхимиотерапевтический синдром, хронический послеоперационный болевой синдром или лучевой синдром). Раковая боль также может возникать в ответ на химиотерапию, иммунотерапию, гормональную терапию или лучевую терапию. Причиной боли в спине может быть межпозвоночная грыжа или разрушение межпозвоночных дисков, или аномалии суставных фасеток поясничного отдела, крестцово-подвздошных суставов, 10 паравerteбральных мышц или заднепродольной связки. Боль в спине может пройти естественным образом, но у некоторых пациентов, когда она длится более 12 недель, она становится хроническим состоянием, которое может быть особенно изнуряющим.

Невропатическую боль в настоящее время определяют как боль, инициированную или вызванную первичным повреждением или дисфункцией нервной системы. Нервное 15 повреждение может быть вызвано травмой и заболеванием, и, таким образом, термин «невропатическая боль» охватывает многие расстройства различной этиологии. Эти расстройства включают без ограничения периферическую нейропатию, диабетическую нейропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, боль в спине, нейропатию при раке, нейропатию при ВИЧ, фантомные боли в конечностях, 20 синдром запястного канала, центральную постинсультную боль и боль, связанную с хроническим алкоголизмом, гипотериоз, уремия, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, болезнь Паркинсона, эпилепсия и дефицит витаминов. Нейропатическая боль является патологической, поскольку она не имеет защитной роли. Она часто присутствует еще долгое время после устранения изначальной причины, обычно 25 продолжаясь в течение нескольких лет, существенно снижая качество жизни пациента (Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Симптомы нейропатической боли трудно лечить, поскольку они часто различаются даже среди пациентов с одним и тем же заболеванием (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Они включают спонтанную боль, которая может быть 30 продолжительной, и приступообразную или аномально возникающую боль, такую как гипералгезия (повышенная чувствительность к болевым стимулам) и аллодиния (чувствительность к обычно безвредным стимулам).

Воспалительный процесс представляют собой сложную серию биохимических и клеточных событий, активирующихся в ответ на повреждение ткани или присутствие 35 чужеродных веществ, которые приводят к опуханию и боли (Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). Артритная боль является наиболее распространенной воспалительной болью. Ревматоидное заболевание представляет собой одно из самых распространенных хронических воспалительных состояний в развитых странах, и ревматоидный артрит является частой причиной нарушения трудоспособности. Точная 40 этиология ревматоидного артрита неизвестна, но существующие гипотезы говорят о том, что важное значение могут иметь как генетические, так и микробиологические факторы (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Согласно проведенной оценке почти 16 миллионов американцев, большинство из которых старше 60 лет, имеют симптоматический остеоартрит (ОА) или дегенеративное заболевание суставов, и 45 ожидается, что это число увеличится до 40 миллионов с увеличением возраста населения, что делает эту проблему общественного здравоохранения чрезвычайно важной (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395).

Большинство пациентов с остеоартритом нуждаются в медицинской помощи из-за связанной с этим боли. Артрит оказывает существенное влияние на психосоциальную и физическую функцию и, как известно, является основной причиной нарушения трудоспособности в старческом возрасте. Анкилозирующий спондилоартрит также представляет собой ревматическое заболевание, которое вызывает артрит суставов позвоночника и подвздошно-крестцовых суставов. Он имеет различные формы, от периодических эпизодов боли в спине, которые имеют место на протяжении жизни, до тяжелого хронического заболевания, которое поражает позвоночник, периферические суставы и другие органы тела.

Еще одним типом воспалительной боли является висцеральная боль, которая включает боль, связанную с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК). Висцеральная боль представляет собой боль, связанную с внутренними органами, охватывающими органы брюшной полости. Эти органы включают половые органы, селезенку и часть пищеварительной системы. Боль, связанную с внутренними органами, можно подразделить на связанную с пищеварительной системой висцеральную боль и не связанную с пищеварительной системой висцеральную боль. Обычно встречающиеся желудочно-кишечные (ЖК) расстройства, вызывающие боль, включают функциональное расстройство кишечника (ФРК) и воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Эти ЖК расстройства включают широкий диапазон различных болезненных состояний, которые в настоящее время можно лишь в умеренной степени контролировать, включающих, в том, что касается ФРК, гастро-эзофагеальный рефлюкс, диспепсию, синдром раздраженного кишечника (СРК) и синдром функциональной абдоминальной боли (СФАБ), и в том, что касается ВЗК, болезнь Крона, илеит и язвенный колит, все из которых периодически вызывают висцеральную боль. Другие типы висцеральной боли включают боль, связанную с дисменореей, циститом и панкреатитом, а также тазовую боль. Следует отметить, что некоторые типы боли имеют несколько этиологий и, таким образом, могут классифицироваться как принадлежащие к более чем одной области, например боль в спине и раковая боль имеют как ноцицептивные, так и нейропатические составляющие.

Другие типы боли включают:

- боль в результате мышечно-скелетных расстройств, включающую миалгию, фибромиалгию, спондилит, серо-отрицательные (неревматоидные) артропатии, неартикулярный ревматизм, дистрофинопатию, гликогеноз, полимиозит и пиомиозит;
- сердечную и сосудистую боль, включающую боль, вызванную стенокардией, инфарктом миокарда, митральным стенозом, перикардитом, феноменом Рейно, склеродермой и ишемией скелетных мышц;
- головную боль, такую как мигрень (включающую мигрень с аурой и мигрень без ауры), кластерную головную боль, головную боль напряжения, головную боль смешанного типа и головную боль, связанную с сосудистыми расстройствами; и
- боль в ротолицевой области, включающая зубную боль, ушную боль, синдром жжения полости рта и миофасциальную височно-нижнечелюстную боль.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу подавления или облегчения рака у субъекта путем введения дозы антагониста по изобретению, модулируя таким образом активность рецептора FLT3.

Рак в частности представляет собой острую миелогенную лейкемию.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу подавления или облегчения аутоиммунного заболевания у субъекта путем введения дозы антагониста по изобретению, модулируя таким образом активность рецептора FLT3.

Аутоиммунное заболевание без ограничения включает: (1) ревматическое заболевание, такое как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит, полимиозит, синдром Рейтера или болезнь Бехчета; (2) диабет II типа; (3) аутоиммунное заболевание щитовидной железы, такое как тиреоидит Хашимото или болезнь Грейвса; (4) аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, такое как множественный склероз, тяжелая миастения или энцефаломиелит; (5) различные виды пузырчатки, такие как вульгарная пузырчатка, вегетирующая пузырчатка, листовидная пузырчатка, синдром Сенира-Ашера или бразильская пузырчатка; (6) псориаз и (7) воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит или болезнь Крона).

Обычно соединение по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве. Под "терапевтически эффективным количеством" понимают количество антагониста по изобретению, достаточное для лечения и/или предупреждения заболевания с разумным отношением польза/риск, применимое к любому виду медицинского лечения. Следует понимать, что выбор величины общей ежедневной дозы соединений и композиций по изобретению выбирается лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретная терапевтически эффективная величина дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от различных факторов, включающих заболевание, подлежащее лечению, и степень тяжести заболевания; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта; время введения, путь введения и скорость экскрекции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым полипептидом; и тому подобные факторы, известные в медицинской области. Например, специалистам в данной области техники хорошо известно, что необходимо начинать лечение с дозами соединений, меньшими, чем необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать величину дозы до тех пор, пока не достигнут желаемый эффект. Тем не менее, величина ежедневной дозы продуктов может варьировать в широком диапазоне от 0,01 до 1000 мг на взрослого в день. Предпочтительно, композиции содержат 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки для субъекта, подлежащего лечению. Лекарственное средство обычно содержит от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг активного ингредиента, предпочтительно от 1 мг до примерно 100 мг активного ингредиента. Эффективное количество лекарственного средства обычно находится на уровне дозировки от 0,0002 мг/кг до примерно 20 мг/кг массы тела в день, в особенности от примерно 0,001 мг/кг до 7 мг/кг массы тела в день. Эти дозировки рассчитаны для среднестатистического человека, имеющего массу примерно от 65 кг до 70 кг. Врач легко сможет определить дозы для субъектов, вес которых находится вне этого диапазона, таких как младенцы и лица старшего возраста.

Во избежание разночтений, приведенные здесь ссылки на «лечение» включают ссылки на радикальное, паллиативное и профилактическое лечение.

Субъект может представлять собой пациента-человека или животное, предпочтительно млекопитающее.

Следующие примеры иллюстрируют получение соединений формулы (1) и их фармакологические свойства.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)

бензамида

1-стадия 1: 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойная кислота

К перемешиваемому раствору 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (0,3 г, 1,36 ммоль) в ДХМ (дихлорметане) (5 мл) добавляли пиперидин (0,35 г, 0,4 мл, 4,08 ммоль) при 0°C, и перемешивали полученный раствор в течение 2 часов. Затем выпаривали летучие компоненты при пониженном давлении и обрабатывали остаток водным 1 н. KHSO_4 . Затем экстрагировали водную фазу этилацетатом ($\times 3$) и высушивали объединенные органические фазы над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (0,34 г, 1,262 ммоль, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,41 (1H, br), 8,26 (1H, dt, $J=8,0$ Гц, 1,4 Гц), 7,94 (1H, dt, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц), 7,61 (1H, t, $J=7,7$ Гц), 2,98-2,96 (4H, m), 1,62-1,56 (4H, m), 1,40-1,34 (2H, m).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 170,0, 137,6, 133,9, 132,5, 130,3, 129,4, 129,2, 46,9, 25,2, 23,5.

2-стадия 2: N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил) бензамид

К перемешиваемому раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты (0,15 г, 0,557 ммоль) в ДХМ (3,15 мл) добавляли (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфония гексафторфосфат (ВОР, 0,29 г, 0,668 ммоль), N-метилморфолин (0,14 г, 1,39 ммоль) при КТ (комнатной температуре), и перемешивали полученный раствор в течение 15 мин. Затем добавляли 5-хлор-2-гидроксианилин (0,080 г, 0,557 ммоль) и перемешивали конечную смесь при КТ в течение 12 часов. Затем выпаривали растворитель при пониженном давлении, остаток разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали HCl (1 н., 8 мл), KHSO_3 (1 н., 8 мл), водой (10 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (AcOEt /гептан 3/7) с получением N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамида в виде белого твердого вещества (160 мг, 73%).

^1H ЯМР (400): 8,70(s, H), 8,19 (1H, t, $J=1,6$ Гц), 8,12(1H, dt, $J=1,6$ Гц, 8 Гц), 7,85(1H, dt, $J=1,6$ Гц, 8 Гц), 7,62 (t, 1h, 8 Гц), 7,48 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,03 (dd, 1H, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц); 8,90 (d, 1H, $J=8,8$ Гц)

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 166,5, 146,9, 137,3, 134,4, 132,1, 131,1, 129,9, 126,9, 126,5, 126,1, 125,5, 122,5, 120,0, 47,0, 25,05, 23,3.

ЖХ/МС ($M+H$)=395,8.

Пример 2: Получение N-(5-хлор-1H-индол-7-ил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамида 7-бром-4-хлор-1H-индол

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-хлор-2-нитробензола (1,3 г, 5,49 ммоль) в ТГФ (тетрагидрофуране) (28 мл) добавляли бромид винилмагния (1М в ТГФ, 16,5 мл, 123 ммоль) при -45°C, и перемешивали реакционную смесь при этой же температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (20 мл). Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении и добавляли H_2O (30 мл) к полученному остатку. Неочищенный продукт экстрагировали ДХМ (2х 15 мл) и промывали органический слой соевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *invacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием AcOEt /гептана (1/19) с получением целевого соединения в виде желтого масла (0,6 г, 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,35 (s, 1H, br), 7,22 (t, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,17 (d, 1H, $J=8$ Гц), 6,94 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,66 (t, 1H, $J=2,8$ Гц).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 135,0, 127,5, 125,6, 125,2, 124,7, 120,7, 102,8.

5 **трет-бутил-7-бром-4-хлор-1H-индол-1-карбоксилат**

В атмосфере аргона порционно добавляли 60% дисперсию NaN в минеральном масле (130 мг, 5,42 ммоль) к 7-бром-4-хлор-1H-индолу (500 мг, 2,17 ммоль) в ТГФ (9 мл) при 0°C. После прекращения выделения газов по каплям добавляли раствор Woc_2O (ди-
трет-бутилдикарбонат) (660 мг, 3 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали в течение
10 ночи при комнатной температуре и обрабатывали путем медленного добавления H_2O (15 мл). Реакционную смесь экстрагировали Et_2O (3X 10 мл) и промывали объединенные органические слои соевым раствором, и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и использовали маслянистый защищенный индол на следующей стадии без
15 дополнительной очистки (550 мг, 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,47 (d, 1H $J=3,6$ Гц), 7,36 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,03 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,62 (d, 1H $J=3,6$ Гц), 1,47 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 148,1, 141,4, 132,4, 130,7, 130,12, 129,9, 123,7, 105,9, 105,2,
20 84,9, 29,7, 27,9.

3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид

К раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты (300 мг, 1,11 ммоль) в AcOEt (5 мл) добавляли N,N-карбонилдиимидазол (198 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов, и затем добавляли
25 ацетат аммония (343,5 мг, 4,46 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться с обратным холодильником в течение ночи, после чего летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием AcOEt /гептана с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (240 мг, 80%).

30 ^1H ЯМР (400, CDCl_3): 8,10 (t, 1H, $J=2$ Гц), 8,03 (dt, 1H, $J=2$ Гц, 8 Гц), 7,84 (dt, 1H, $J=2$ Гц, 8 Гц), 7,57 (t, 1H, $J=8$ Гц), 6,36 (s, 1H, br), 5,94 (s, 1H, br).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 167,6, 137,2, 134,5, 134,8, 130,7, 129,6, 46,9, 25,14, 23,4.

N-(5-хлор-1H-индол-7-ил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамид

35 Пробирку для микроволновой печи, объемом 5 мл (высушенную в печи в атмосфере азота), содержащую магнитную мешалку марки teflon®, наполняли соответственно 3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамидом (80 мг, 0,29 ммоль), трет-бутил-7-бром-5-хлор-1H-индол-1-карбоксилатом (98,57 мг, 0,29 ммоль), Cs_2CO_3 (194,3 мг, 0,59 ммоль) с
40 последующим добавлением безводного диоксана (1,23 мл). Сосуд для смешивания очищали и обратно заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности 3 раза), и затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,0 мг, 0,009 ммоль) и ксантфос (4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен) (10,35 мг, 0,017 ммоль). Затем реакционную смесь накрывали соответствующим образом и помещали на предварительно разогретую
45 масляную баню при 105°C до полного превращения исходного материала (3 часа). После фильтрации через фильтр celite® растворитель выпаривали в вакууме. Реакционную смесь экстрагировали AcOEt (3X10 мл) и промывали объединенные органический слои соевым раствором, и высушивали над Na_2SO_4 . Неочищенный

продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием AcOEt/Hept (1/4) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 11,3 (s, 1H, br), 10,5 (s, 1H, br), 8,38-8,35 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,84 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J=8 Гц), 7,10 (d, 1H, J=8 Гц), 6,52 (s, 1H), 2,96(m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,38(m, 2H).

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): 164,4, 136,0, 135,6, 132,3, 130,9, 130,2, 129,6, 130,2, 127,3, 126,7, 126,5, 121,9, 121,4, 118,2, 117,3, 99,8, 46,6, 24,7, 22,9.

ЖХ/МС (M+H)=420,9.

Пример 3: Получение N-(2-хлорфенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамида

2-хлоранилин (62,9 мг, 0,675 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (1 мл) с последующим добавлением DIEA (диизопропилэтиламина) (117 мкл, 0,675 ммоль) при 0°C. Затем к реакционной смеси через шприц по каплям добавляли мета-(хлорсульфонил)бензоилхлорид (113,36 мкл, 0,743 ммоль) в растворе CH₂Cl₂ (1 мл). После проведения реакции в течение 30 минут ледяную баню удаляли. К раствору добавляли DIEA (117 мкл, 0,675 ммоль), DMAP (4-диметиламинопиридин) (6,81 мг, 0,0675 ммоль), пиперидин (66 мкл, 0,675 ммоль) при 25°C. За ходом реакции следили посредством ТСХ (тонкослойной хроматографии) до тех пор, пока исходное вещество не было полностью превращено в продукт (1 ч). После удаления CH₂Cl₂ при пониженном давлении неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией с получением целевого продукта (40%).

Белое твердое вещество; темп, пл.: 150-151°C;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 8,29 (d, J=6 Гц, 2H), 7,93 (d, J=9 Гц), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,38 (t, J=6 Гц, 2H), 7,13 (t, J=6 Гц, 1H), 2,93 (t, J=6 Гц, 4H), 1,58-1,50 (m, 4H), 1,37-1,32 (m, 2H);

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 164,0, 138,7, 136,0, 135,9, 132,0, 130,1, 129,6, 128,6, 126,4, 124,0, 120,6, 46,6, 24,6, 22,8;

МСВР (масс-спектрометрия высокого разрешения) (ESI) (ионизация в электроспрее): рассчитано C₁₈H₂₀N₂O₃S [M-H]⁻: 343,1116, найдено: 343,1108.

Пример 4: Получение 4-хлор-2-(5-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенола

Метил-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоат

К перемешиваемому раствору 3-(хлорсульфонилметил)бензоата (300 мг, 1,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли пиперидин (3,84 моль, 3 экв.) при охлаждении на ледяной бане, и перемешивали смесь в течение 2 часов. К смеси добавляли HCl (1 н., 8 мл). После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (8 мл) и высушивали (Na₂SO₄). Растворитель выпаривали и использовали полученное соединение непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 91%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,37 (1H, s), 8,24 (2H, dd), 7,92 (1H, d), 7,60 (1H, t), 2,99 (1H, m), 1,64 (4H, m), 1,41 (2H, m).

3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензогидразид

К раствору метил-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоата (160 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли гидразин (1,12 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ночи. После удаления растворителя неочищенный продукт растирали с Et₂O, отфильтровывали осажденные кристаллы. Полученное соединение

использовали непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 81%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,12 (2H, m), 7,85 (1H, d), 7,72 (1H, t), 2,88 (4H, m), 1,53 (4H, m), 1,34 (2H, m).

5-хлор-2-метоксибензонитрил

К суспензии коммерчески доступного 5-хлор-2-гидроксибензонитрила (200 мг, 1,3 ммоль) и порошка карбоната калия (0,5 г, 3,9 ммоль) в ДМФА (N,N-диметилформамида) (4 мл) добавляли метилиодид (0,12 мл, 1,93 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ночи. Добавляли Et_2O (20 мл) и промывали полученную органическую фазу HCl (1 н., 15 мл), водой (15 мл), и высушивали (Na_2SO_4). Растворитель выпаривали и использовали полученное производное бензонитрила непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 94%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,49 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,89 (1H, d), 3,90 (3H, s).

5-хлор-2-метоксибензимидамид

К раствору 5-хлор-2-метоксибензонитрила (50 мг, 0,30 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл) по каплям добавляли раствор гексаметилдисилазана лития (5 экв. 1М раствора в ТГФ) при КТ Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч и затем подкисляли до pH 3 при помощи HCl (1 н.). Растворитель удаляли и подщелачивали раствор до pH 12 при помощи NaOH (2N). Продукт экстрагировали ДХМ, органический слой высушивали (Na_2SO_4) и удаляли растворитель (Выход 87%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,52 (1H, d), 7,27 (1H, d), 6,83 (1H, d), 5,70 (2H, NH), 3,82 (3H, s).

1-(3-(5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-ил)фенилсульфонил)пиперидин

К раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензогидразида (61,4 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли (40 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали полученную смесь с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем добавляли бромбензол (1 мл), 5-хлор-2-метоксибензимидамид и перемешивали смесь в течение одной ночи при 105°C . Растворители удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (обращенно-фазовая, MeOH /вода) (Выход 41%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,44 (1H, s), 8,36 (1H, dd), 7,98 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 7,70 (1H, t), 7,48 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 3,97 (3H, s), 3,05 (4H, m), 1,65 (4H, m), 1,43 (2H, m).

4-хлор-2-(5-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенол

К раствору 1-(3-(5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-ил)фенилсульфонил)пиперидина (45 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (1 мл) при -78°C добавляли VBr_3 (5 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при -78°C , и 2 часа при комнатной температуре. После нейтрализации MeOH растворители удаляли. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (обращенно-фазовая, MeOH /вода) с получением конечного продукта (Выход 55%).

^1H ЯМР (400МГц, MeOD): 8,49-8,39 (2H, m), 8,04-7,76 (3H, m), 7,98 (1H, s), 7,48-7,34 (1H, dd), 7,10-7,02 (1H, dd), 3,06 (4H, m), 1,66 (4H, m), 1,46 (2H, m).

ЖХ-МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=418,8$

Пример 5: Получение 4-хлор-2-(2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)-1Н-имидазол-5-ил)фенола:

1-(5-хлор-2-метоксифенил)этанон

К суспензии коммерчески доступного 5-хлор-2-гидроксифенилэтанона (200 мг, 1,17

ммоль) и порошка карбоната калия (0,5 г, 3,9 ммоль) в ацетоне (2 мл) добавляли метилиодид (0,10 мл, 1,75 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ночи. Добавляли Et₂O (20 мл) и промывали полученную органическую фазу HCl (1 н., 15 мл), водой (15 мл) и высушивали (Na₂SO₄). Растворитель
 5 выпаривали и использовали полученное производное бензонитрила 3 непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 79%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,66 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 3,88 (3H, s), 2,57 (3H, s).

10 2-бром-1-(5-хлор-2-метоксифенил)этанон

К раствору 1-(5-хлор-2-метоксифенил)этанона (100 мг, 0,542 ммоль) в ДХМ CHCl₃ (1 мл) по каплям добавляли бром (0,029 мл, 0,57 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ до завершения реакции на пластине для ТСХ (2 ч). Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме.
 15 Полученное производное бромэтанона использовали непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 95%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,76 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 6,91 (1H, dd), 4,53 (2H, s), 3,90 (3H, s).

20 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойная кислота

К перемешиваемому раствору коммерчески доступной 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты 9 (0,3 г, 1,36 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиперидин (0,35 г, 0,4 мл, 4,08 ммоль) при 0°C, и перемешивали полученный раствор в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении, и обрабатывали остаток водным
 25 раствором KHSO₄ (1 н.). Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (×3) и высушивали объединенные органические фазы над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (0,34 г, 1,262 ммоль, 90%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,41 (1H, br), 8,26 (1H, dt, J=8,0 Гц, 1,4 Гц), 7,94 (1H, dt, J=8,0 Гц, 1,6 Гц), 7,61 (1H, t, J=7,7 Гц), 2,98-2,96 (4H, m), 1,62-1,56 (4H, m), 1,40-1,34 (2H, m).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 170,0, 137,6, 133,9, 132,5, 130,3, 129,4, 129,2, 46,9, 25,2, 23,5.

35 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамид

К раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты (300 мг, 1,11 ммоль), в ДМФА (5 мл) и при 4°C добавляли DIEA (0,74 мл, 4,45 ммоль), HATU (466 мг, 1,22 мг) и NH₄Cl (120 мг, 2,23 ммоль). После удаления ледяной бани полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (КТ). Летучие компоненты удаляли в вакууме и добавляли к полученному неочищенному продукту AcOEt (30 мл). Органический слой промывали HCl (1 н.), водой, соевым раствором, и, наконец, высушивали (Na₂SO₄). Растворитель удаляли в вакууме и использовали полученное
 40 соединение 7 непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 74%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,14 (1H, s), 8,05 (2H, dd), 7,89 (1H, d), 7,62 (1H, t), 6,26 (1H, NH), 5,85 (1H, NH), 2,99 (4H, m), 1,63 (4H, m), 1,40 (2H, m).

3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензонитрил

К раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамида (220 мг, 0,82 ммоль) добавляли

POCl₃ (2 мл) и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 35 мин. Затем избыток POCl₃ выпаривали в вакууме и неочищенный продукт по каплям при перемешивании добавляли в ледяную воду. После нейтрализации раствора (pH 7) при помощи NaOH (2N) продукт дважды экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водой, соевым раствором, и, наконец, высушивали (Na₂SO₄). Растворитель удаляли в вакууме и использовали полученный бензонитрил непосредственно без дополнительной очистки. (Выход 95%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,02 (1H, s), 7,95 (2H, dd), 7,85 (1H, d), 7,65 (1H, t), 3,00 (4H, m), 1,64 (4H, m), 1,43 (2H, m).

3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензимидамид

К раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензонитрила (195 мг, 0,78 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) по каплям добавляли раствор гексаметилдисилазана лития (2,6 экв., 1М раствор в ТГФ) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч и затем подкисляли до pH 3 при помощи HCl (1 н.). Растворитель удаляли и подщелачивали раствор до pH 12 при помощи NaOH (2N). Продукт экстрагировали ДХМ, органический слой высушивали (Na₂SO₄) и удаляли растворитель (Выход 60%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,15-7,80 (3H, m), 7,60 (1H, m), 4,41 (3H, NH), 2,97 (4H, m), 1,60 (4H, m), 1,39 (2H, m).

5-(5-хлор-2-метоксифенил)-2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)-1H-имидазол

К раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамида (51 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (0,88 мл) и H₂O (1 мл) добавлял NaHCO₃ (64 мг, 0,76 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 мин. Затем добавляли раствор 2-бром-1-(5-хлор-2-метоксифенил)этанона (50 мг, 0,19 ммоль) и продолжали перемешивание с обратным холодильником в течение еще 2 часов. Колбу убрали из масляной бани, охлаждали до КТ и выпаривали летучие компоненты в вакууме. Затем неочищенный продукт растворяли в AcOEt (15 мл) и промывали органический слой водой, соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и удаляли растворитель. (Выход 92%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,26 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,75-7,67 (4H, m), 7,18 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 3,94 (3H, s), 3,05-2,95 (4H, m), 1,59 (4H, m), 1,38 (2H, m).

4-хлор-2-(2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)-1H-имидазол-5-ил)фенол

К раствору 5-(5-хлор-2-метоксифенил)-2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)-1H-имидазола (75 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (1 мл) при -78°C добавляли VBr₃ (5 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при -78°C, и 2 часа при комнатной температуре. После нейтрализации с MeOH растворители удаляли. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (обращенно-фазовая, MeOH/вода) с получением конечного продукта (Выход 30%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,27 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,52 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,77-6,70 (2H, m), 2,99 (4H, m), 1,60 (4H, m), 1,39 (2H, m).

¹³C ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 153,3, 139,2, 131,4, 130,0, 129,8, 129,7, 126,8, 126,0, 125,4, 119,0, 118,7, 48,5, 26,5, 24,6.

ЖХ-МС ESI [M+H]⁺=418,0

Пример 6: Получение 5-хлор-2-3(пиперидин-1илсульфонил)фенилбензо[d]оксазола 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойная кислота

К перемешиваемому раствору 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (0,3 г, 1,36

ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиперидин (0,35 г, 0,4 мл, 4,08 ммоль) при 0°C, и перемешивали полученный раствор в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении и обрабатывали остаток водным раствором KHSO₄ (1 н.).

Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (×3) и высушивали объединенные органические фазы над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (0,34 г, 1,262 ммоль, 90%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,41 (1H, br), 8,26 (1H, dt, J=8,0 Гц, 1,4 Гц), 7,94 (1H, dt, J=8,0 Гц, 1,6 Гц), 7,61 (1H, t, J=7,7 Гц), 2,98-2,96 (4H, m), 1,62-1,56 (4H, m), 1,40-1,34 (2H, m).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 170,0, 137,6, 133,9, 132,5, 130,3, 129,4, 129,2, 46,9, 25,2, 23,5.

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамид

К перемешиваемому раствору 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты (0,15 г, 0,557 ммоль) в ДХМ (3,15 мл) добавляли (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (ВОР, 0,29 г, 0,668 ммоль), N-метилморфолин (0,14 г, 1,39 ммоль) при КТ, и перемешивали полученный раствор в течение 15 мин. Затем добавляли 5-хлор-2-гидроксианилин (0,080 г, 0,557 ммоль) и перемешивали конечную смесь при КТ в течение 12 часов. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали HCl (1 н., 8 мл), KHCO₃ (1 н., 8 мл), водой (10 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (AcOEt/гептан 3/7) с получением N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамида в виде белого твердого вещества (160 мг, 73%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,70(s, H), 8,19 (1H, t, J=1,6 Гц), 8,12(1H, dt., J=1,6 Гц, 8 Гц), 7,85(1H, dt., J=1,6 Гц, 8 Гц), 7,62 (t, 1h, 8 Гц), 7,48 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,03 (dd, 1H, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц); 8,90 (d, 1H, J=8,8 Гц)

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 166,5, 146,9, 137,3, 134,4, 132,1, 131,1, 129,9, 126,9, 126,5, 126,1, 125,5, 122,5, 120,0, 47,0, 25,05, 23,3.

2-3(пиперидин-1илсульфонил)фенилбензо[d]оксазол

Пробирку для микроволновой печи объемом 5 мл (высушенную в печи в атмосфере азота), содержащую магнитную мешалку марки Teflon®, наполняли N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамидом (10 мг, 0,025 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,1 мл) и AcOH (0,1 мл). Затем реакционную смесь должным образом закрывали и нагревали при 100°C под воздействием микроволнового излучения в течение 90 мин. TFA удаляли и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ЖХ (MeOH/H₂O 5/95-95/5) (Выход 42%).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO): 8,50 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,00 (2H, m), 7,91 (2H, m), 7,53 (1H, d), 2,96 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,37 (2H, m).

ЖХ-МС ESI [M+H]⁺=376,8

Пример 7: Получение N-(3-аминопропил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексилбензол-1-сульфонамида

Метил-3-(циклогексилсульфамоил)бензоат

К перемешиваемому раствору коммерчески доступного 3-хлорсульфонилметилбензоата (1012 мг, 4,13 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли циклогексиламин (855 мг, 0,99 мл, 8,26 ммоль) и перемешивали полученный раствор при 4°C в течение 2 часов. Органический слой промывали HCl (1 н.), соевым раствором и высушивали (Na₂SO₄). Растворитель удаляли и использовали продукт без дополнительной очистки (Выход 94%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,52 (1H, s), 8,20 (2H, d), 8,06 (1H, d), 7,57 (1H, t), 3,92 (3H, s), 3,14 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,24-1,05 (5H, m).

Метил-3-(N-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-N-циклогексилсульфамоил)бензоат
К суспензии полученного выше метил-3-(циклогексилсульфамоил)бензоата (500 мг, 1,68 ммоль) и порошка карбоната калия (975 мг, 7,06 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТБАБ (тетра-N-бутиламмоний бромид) (27,1 мг, 0,085 ммоль) и коммерчески доступный трет-бутил-N-(3-хлорпропил)карбамат (423 мг, 2,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C.

Растворитель удаляли и добавляли AcOEt. Органический слой промывали HCl (1 н.), водой, соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали растворитель.

Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле гептан/AcOEt 90/10-70/30 (Выход 67%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,40 (1H, s), 8,15 (2H, d), 7,95 (1H, d), 7,53 (1H, t), 4,91 (1H, NH), 3,90 (3H, s), 3,56 (1H, m), 3,16 (4H, m), 1,77 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,50 (4H, m), 1,39 (9H, s), 1,26 (5H, m), 0,97 (1H, m).

3-[(3-[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)(циклогексил)сульфамоил]бензойная кислота

Метил-3-(N-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-N-циклогексилсульфамоил)бензоат (510 мг, 1,12 ммоль) растворяли в смеси MeOH (10 мл) и H₂O (8 мл). Добавляли NaOH (5 экв., 5,60 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи при КТ. После испарения метанола водный слой экстрагировали AcOEt (8 мл). Затем водный слой нейтрализовывали HCl (1 н.) и дважды экстрагировали AcOEt. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали растворитель. (Выход 85%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,49 (1H, s), 8,23 (1H, dd), 8,01 (1H, d), 7,57 (1H, t), 4,96 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,21 (4H, m), 1,82-0,95 (21H, m).

Трет-бутил-N-[3-(N-циклогексил{3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)-карбамоил]-фенил}-сульфонамидо)-пропил]карбамат

К раствору вышеупомянутой 3-[(3-[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)(циклогексил)сульфамоил]бензойной кислоты (100 мг, 0,23 ммоль), в ДМФА (2 мл) и при 4°C, добавляли DIEA (0,075 мл, 0,45 ммоль), NATU (95 мг, 0,25 ммоль) и 5-хлор-2-гидроксианилин (32,6 мг, 0,23 ммоль). После удаления из ледяной бани полученный раствор перемешивали в течение 45 мин при КТ. Летучие компоненты выпаривали в вакууме и добавляли к полученному неочищенному продукту AcOEt (30 мл).

Органический слой промывали HCl (1 н.), водой, соевым раствором и, наконец, высушивали (Na₂SO₄). Растворитель удаляли в вакууме и очищали полученное

соединение хроматографией на силикагеле с гептаном/AcOEt 90/10-60/40 (Выход 45%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,56 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,63 (1H, t), 6,99 (1H, d), 6,81 (1H, s), 6,73 (1H, m), 4,87 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,18 (4H, m), 1,80-0,80 (21H, m).

N-(3-аминопропил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексилбензол-1-сульфонамид

Пробирку для микроволновой печи объемом 5 мл (высушенную в печи в атмосфере азота), содержащую магнитную мешалку марки Teflon®, наполняли полученным выше соединением *трет*-бутил-N-[3-(N-циклогексил{3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)-карбамоил]-фенил}-сульфонамидо)-пропил]карбаматом (20 мг, 0,035 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,3 мл). Затем реакционную смесь должным образом закрывали и нагревали при 90°C под воздействием микроволнового излучения в течение 90 мин. TFA удаляли и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ЖХ (MeOH/H₂O 5/95-95/5) (Выход 95%).

¹H ЯМР (400МГц, MeOD): 8,65 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,45 (1H, d), 3,70 (1H, m), 3,39 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,61-1,25 (7H, m), 1,08 (1H, m).

¹³C ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 164,3, 151,0, 144,1, 143,8, 132,6, 131,8, 131,2, 129,1, 127,6, 127,0, 121,0, 113,2, 60,1, 42,2, 38,4, 32,9, 31,0, 27,2, 26,3.

ЖХ-МС ESI [M+H]⁺=448,0

Пример 8: Получение 2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3Н-бензимидазол-4-ол 4-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанол

3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойную кислоту (100 мг, 0,37 ммоль) растворяли в DME (диметиловом эфире) (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли N-метилморфолин (0,042 мл, 0,39 ммоль) и изобутилхлорформиат (0,050 мл, 0,39 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли раствор NaBH₄ (56 мг, 1,45 ммоль) в воде (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 1 ч при КТ. Избыток NaBH₄ гасили медленным добавлением HCl 1 н. AcOEt (15 мл) и разделяли фазы.

Органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (Выход: 100%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,54 (1H, t), 4,81 (2H, s), 1,65 (4H, m), 1,43 (2H, m).

4-(пиперидин-1-илсульфонил)бензальдегид

В круглодонной колбе оксалилхлорид (свежедистиллированный, d равен 1,455, 0,045 мл, 0,53 ммоль) растворяли в 1,8 мл сухого ДХМ (высушенного над CaH₂). Раствор охлаждали до -78°C и медленно добавляли раствор сухого диметилсульфоксида (0,05 мл, 0,7 ммоль) в 0,5 мл сухого ДХМ в атмосфере аргона. Внутреннюю температуру во время добавления поддерживали ниже -70°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C и медленно добавляли раствор 4-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанола в 0,3 мл сухого ДХМ. После перемешивания реакционной смеси в течение 45 мин при -78°C медленно добавляли NEt₃ (d равен 0,726, 0,2 мл, 1,4 ммоль) и поддерживали реакционную смесь в течение 45 мин при -78°C, затем охлаждающую баню удаляли и после нагревания до комнатной температуры суспензию обрабатывали 150 мл насыщенного раствора NaHCO₃.

Слои разделяли и промывали органический слой насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2х) и соевым раствором (1х). После сушки над Na₂SO₄ (1 ч при перемешивании) растворитель выпаривали с получением неочищенного альдегида в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. (Выход: 73 мг, 82%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,69 (1H, t), 3,00 (2H, s), 1,62 (4H, m), 1,40 (2H, m),

2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3Н-бензимидазол-4-ол

К раствору вышеупомянутого 4-(пиперидин-1-илсульфонил)бензальдегида (30 мг, 0,12 ммоль) в смеси EtOH (1 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли Na₂S₂O₅ (0,4 мг, 0,002 ммоль) и 2,3-диаминофенол (полученный каталитическим гидрированием коммерчески доступного 2-амино-3-нитрофенола, 16,1 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, растворители удаляли, добавляли AcOEt (10 мл) и промывали полученную органическую фазу водой (8 мл), и высушивали (Na₂SO₄). Растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (обращенно-фазовая, MeOH/вода) с получением конечного продукта (Выход 76%).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 8,51 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,90 (1H, t), 7,36 (1H, t), 7,21 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,03 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,41 (2H, m),

¹³C ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 148,8, 147,5, 140,0, 135,6, 133,0, 132,8, 132,0, 129,0, 128,2, 126,3, 124,6, 111,6, 105,4, 48,3, 26,5, 24,6,

ЖХ-МС ESI [M+H]⁺=358,2

Пример 9: Получение N-[5-хлор-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида

5-хлор-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)анилин

Коммерчески доступный 2-амино-4-хлорбензонитрил (1 экв., 200 мг, 1,25 ммоль), NaN₃ (1,37 экв., 111 мг, 0,06 мл, 1,71 ммоль) и триэтиламин гидрохлорид (1,37 экв., 235 мг, 1,71 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и перемешивали при 80-100°C в течение ночи.

Раствору давали остыть до комнатной температуры, и затем трижды добавляли воду (5 мл). Водные фазы объединяли и подкисляли концентрированной HCl с получением осадка. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 5-хлор-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)анилина в виде коричневого твердого вещества (195 мг, 80%).

¹H ЯМР (400МГц, d6-ДМСО): 7,72 (d, 1H, J=8,4 Гц), 6,96 (d, 1H, J=2 Гц), 6,73 (dd, 1H, J=8,4-2 Гц)

¹³C ЯМР (100МГц, d6-ДМСО): 148,52, 136,24, 129,73, 115,34, 115,09

N-[5-хлор-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид

К раствору 3-(пиперидин-1-сульфонил)бензойной кислоты (1 экв., 100 мг, 0,371 ммоль) и ВОР ((бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино)-фосфоний гексафторфосфата) (1,2 экв., 197 мг, 0,446 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (2,5 экв., 119 мг, 0,153 мл, 0,928 ммоль). Раствор перемешивали в течение 15 минут перед добавлением 5-хлор-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)анилина (1,1 экв., 79,9 мг, 0,408 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре,

ДМФА выпаривали и разбавляли смесь EtOAc, и экстрагировали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Продукт очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, EtOAc:MeOH / 100:0-90:10 в течение 20 мин) с получением N-[5-хлор-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида в виде светло-коричневого твердого вещества (141 мг, 85%).

¹H ЯМР (400МГц, d6-ДМСО): 12,66 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=2 Гц), 8,39 (m, 2H), 8,16 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,99 (dt, 1H, J=7,6-1,6 Гц), 7,90 (t, 1H, J=8 Гц), 7,4 (dd, 1H, J=8,4-2,4 Гц), 3,02 (t, 4H, J=1,4 Гц), 1,59 (m, 4H), 1,39 (m, 2H)

¹³C ЯМР (100МГц, d6-ДМСО): 163,86, 137,48, 136,38, 135,37, 134,24, 131,74, 130,79, 130,26, 129,50, 126,00, 124,01, 120,39, 115,35, 46,71, 24,68, 22,76

ЖХ-МС ESI $[M+H]^+ = 447,0$

Пример 10: Получение 5-Хлор-2-гидрокси-N-[3-(пиперидин-1-сульфонил)фенил]бензамид 1-((3-нитрофенил)сульфонил)пиперидин

3-нитро-бензолсульфонилхлорид (800 мг, 3,61 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и охлаждали в ледяной бане. Добавляли пиперидин (1,07 мл, 10,83 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 ч, затем при КТ в течение ночи. ДХМ выпаривали и разбавляли смесь EtOAc, и промывали раствором KHSO₄ (1 н.). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали с получением 1-((3-нитрофенил)сульфонил)пиперидина в виде белого твердого вещества (700 мг, 72%), T_{плавл.} 124°C (EtOH)

¹H ЯМР (400МГц, d6-ДМСО): 8,54 (dd, 1H, J=1,2 Гц; J=8,2 Гц), 8,36 (dd, 1H, J=1,2 Гц), 8,18 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,95 (t, 1H, J=8,2 Н).

¹³C ЯМР (100МГц, d6-ДМСО): 148,07, 137,39, 133,31, 134,47, 127,60, 121,88, 46,50, 24,64, 22,68.

3-(пиперидин-1-илсульфонил)анилин

Путем каталитического гидрирования 1-((3-нитрофенил)сульфонил)пиперидина на Pd/C (палладиевой черни) (10%) в этаноле количественно получали 3-(пиперидин-1-илсульфонил)анилин в виде твердого вещества (T_{плавл.} 114-115°C (EtOH-H₂O)).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,27 (t, 1H, J=7,8 Гц), 7,08 (d, 1H, J=7,8 Гц), 6,85 (dd, 1H, J=1,7 Гц), 6,85 (dd, 1H, J=7,8 Гц, J=1,7 Гц), 3,86 (bs, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,35 (m, 2H)

¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃): 147,04, 137,12, 129,80, 118,78, 117,37, 113,41, 47,00, 25,22, 23,55,

5-Хлор-2-гидрокси-N-[3-(пиперидин-1-сульфонил)фенил]бензамид

К раствору производного анилина (60 мг, 1 экв., 0,25 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) добавляли 5-хлор-2-гидроксибензоилхлорид (48 мг; 1 экв., 0,25 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,035 мл, 1 экв., 0,25 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи. Органический слой промывали водой, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем высушивали над Na₂SO₄.

Растворитель выпаривали и очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (AcOEt-гексан 3/7) с получением 5-хлор-2-гидрокси-N-[3-(пиперидин-1-сульфонил)фенил] бензамида (40 мг (41%)),

¹H ЯМР (400МГц, d6-ДМСО): 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=8 Гц), 7,92 (d, 1H, J=2,1 Гц), 7,64 (t, 1H, J=8 Гц), 7,49 (d, 2H, J=8 Гц), 7,03 (d, 1H, J=8 Гц), 3,33 (s, 1H), 2,92 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,38 (m, 2H)

¹³C ЯМР (100МГц, d6-ДМСО): 165,39, 156,58, 138,96, 136,12, 133,11, 129,82, 128,41, 124,57, 122,79, 119,91, 119,02, 46,59, 24,69, 22,81

Пример 11: Получение N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил] бензамида

3-(циклогептилсульфамоил)бензоат:

Циклогептиалмин (1,5 экв., 365 мг, 0,411 мл, 3,2 ммоль) и Et₃N (1,5 экв., 323 мг, 0,444 мл, 3,2 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(хлорсульфонил)бензоата (1 экв., 500 мг, 2,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали в вакууме. Смесь разбавляли EtOAc и промывали HCl (1 н.) и соевым раствором. Органический слой высушивали

над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-3-(циклогептилсульфамоил)бензоата в виде коричневого масла (99%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,50 (td, 1H, $J=2-0,4$ Гц), 8,21 (ddd, 1H, $J=8-2-2$ Гц), 8,04 (ddd, 1H, $J=8-2-2$ Гц), 7,58 (td, 1H, $J=8-0,4$ Гц), 4,44 (d, 1H, $J=8$ Гц), 3,94 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 1,50 (m, 12H)

^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3): 142,07, 133,29, 131,33, 130,96, 129,31, 128,03, 55,03, 52,59, 35,96, 27,89, 23,48

метил-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоат

CH_3I (1,5 экв., 453 мг, 0,199 мл, 3,19 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(циклогептилсульфамоил)бензоата (1 экв., 663 мг, 2,13 ммоль) и K_2CO_3 (2 экв., 588 мг, 4,26 ммоль) в MeCN (5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи.

Затем растворитель выпаривали. Добавляли EtOAc к неочищенному остатку и промывали органическую фазу HCl (1 н.) и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоата (550 мг, 80%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,42 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,20 (dd, 1H, $J=8-1,6-1,6$ Гц), 7,96 (dt, 1H, $J=8-1,6-1,6$ Гц), 7,57 (t, 1H, $J=8$ Гц), 3,94 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (m, 12H);

^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3): 165,84, 141,18, 133,29, 131,48, 131,17, 129,46, 128,21, 58,97, 52,78, 32,69, 28,56, 27,81, 25,21

3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоилхлорид

LiOH (5 экв., 354 мг, 8,45 ммоль) добавляли к раствору метил-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоата (1 экв., 550 мг, 1,69 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор подкисляли HCl (1 н.), затем экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением метил-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоата с количественным выходом. Продукт использовали без дополнительной очистки и обрабатывали SOCl_2 в стандартных условиях с получением соответствующего 3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоилхлорида.

(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензамид

5-хлор-2-гидроксианилин (1,1 экв., 274 мг, 1,86 ммоль) и Et_3N (1,5 экв., 256 мг, 0,352 мл, 2,53 ммоль) добавляли к раствору 3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензоилхлорида (1 экв., 557 мг, 1,69 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали и экстрагировали смесь EtOAc , и промывали HCl (1 н.) и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Твердое вещество растирали с EtOAc с получением N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензамида в виде беловатого твердого вещества (170 мг, 23%).

^1H ЯМР (400МГц, $d_6\text{-DMSO}$): 10,08 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,33 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,24 (ddd, 1H, $J=8-1,6-1,6$ Гц), 7,99 (ddd, 1H, $J=8-1,6-1,6$ Гц), 7,77 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,72 (d, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,11 (dd, 1H, $J=8-2,8$ Гц), 6,93 (d, 1H, $J=8$ Гц), 3,86 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,45 (m, 12H)

^{13}C ЯМР (100МГц, $d_6\text{-DMSO}$): 163,91, 148,92, 139,84, 135,19, 131,62, 129,81, 129,54, 126,55, 125,68, 125,59, 124,39, 121,95, 116,98, 58,15, 31,61, 28,55, 27,06, 24,39

ЖХ/МС ESI [M+H]=437,0

Пример 12: получение 4-хлор-2-(3-(циклогексилсульфонил)бензамидо)фенилдигидрофосфата

Дибензил-(4-хлор-2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамидо)фенил) фосфат

К раствору N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида (1 экв., 100 мг, 0,253 ммоль) и Et₃N (3 экв., 76,9 мг, 0,106 мл, 0,76 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли дибензил хлорфосфонат в ДХМ (1 мл). Затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч.

Раствор дважды экстрагировали водой и высушивали органический слой над Na₂SO₄, и выпаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, гептан:EtOAc / 70:30-0:100 в течение 20 мин) с получением дибензил-(4-хлор-2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамидо)фенил)фосфата.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 9,51 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,61 (t, 1H, J=8 Гц), 7,24 (m, 10H), 6,98 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,02 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,36 (m, 2H)

¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃): 163,55, 137,57, 135,08, 134,71, 134,65, 131,63, 131,34, 130,87, 130,82, 130,77, 129,58, 129,05, 128,72, 128,25, 126,51, 125,07, 123,49, 122,58, 122,55, 71,22, 71,16, 47,05, 25,16, 23,48

2-(3-(циклогексилсульфонил)бензамидо)фенилдигидрофосфат

Дибензил(4-хлор-2-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензамидо)фенил)фосфат разбавляли ДХМ (3 мл) и добавляли TFA (53,2 экв, 1535 мг, 1 мл, 13,5 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривали растворитель и очищали продукт обращенно-фазовой флэш-хроматографией (H₂O:MeCN)

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMCO): 10,73 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,37 (m, 2H)

¹³C ЯМР (100МГц, d₆-DMCO): 163,42, (141,87, 141,81), 136,34, (134,96, 134,94), 131,56, (131,21, 131,16), 130,57, 129,91, 128,06, (126,35, 126,29), 125,21, 123,83, (123,40, 123,38), 46,59, 24,64, 22,74

МСВР [M+H]⁺=475,04841

Следующие дополнительные соединения были получены с использованием способов, описанных выше.

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,70 (s, H), 8,19 (1H, t, J=1,6 Гц), 8,12(1H, dt., J=1,6 Гц, 8 Гц), 7,85(1H, dt., J=1,6 Гц, 8 Гц), 7,62 (t, 1h, 8 Гц), 7,48 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,03 (dd, 1H, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц); 8,90 (d, 1H, J=8,8 Гц)

¹³C ЯМР (CDCl₃): 166,5, 146,9, 137,3, 134,4, 132,1, 131,1, 129,9, 126,9, 126,5, 126,1, 125,5, 122,5, 120,0, 47,0, 25,05, 23,3

ЖХ-МС ESI [M+H]=395,8

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(метил)сульфамоил]бензамид

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,75 (tt, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,2-1,7 (m, 10H)

¹³C ЯМР (CDCl₃): 165,36, 146,88, 141,45, 134,29, 131,56, 130,39, 130,03, 136,88, 126,48, 125,58, 125,42, 122,25, 120,08, 57,18, 30,39, 28,79, 25,69, 25,21 ЖХ-МС (ESI) [M+1]⁺: 423,1

N-(2-хлорфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамидБелое твердое вещество; $T_{\text{плавл.}}$: 150-151°C

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,52 (s, 1H), 8,29 (d, $J=6$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J=9$ Гц), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,38 (t, $J=6$ Гц, 2H), 7,13 (t, $J=6$ Гц, 1H), 2,93 (t, $J=6$ Гц, 4H), 1,58-1,50 (m, 4H), 1,37-1,32 (m, 2H)

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6): 164,0, 138,7, 136,0, 135,9, 132,0, 130,1, 129,6, 128,6, 126,4, 124,0, 120,6, 46,6, 24,6, 22,8

МСВР (ESI) $[M-H]^-$: 343,1108**N-(4-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамид**

^1H ЯМР (CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 3,00 (t, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,43 (m, 2H)

^{13}C ЯМР (CDCl_3): 165,44, 159,51, 137,47, 134,24, 132,50, 132,02, 131,14, 129,99, 125,94, 124,25, 123,42, 121,00, 119,76, 47,01, 25,08, 23,37 ЖХ-МС (ESI $[M+1]^+$): 395,0

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфамоил)-4-метил-бензамид

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,11 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,90-1,59 (m, 10H)

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6): 164,07, 148,53, 140,31, 140,29, 132,62, 132,02, 130,94, 127,72, 126,77, 125,30, 123,86, 121,99, 116,90, 51,91, 33,25, 24,82, 24,44, 19,77

ЖХ-МС ESI $[M+1]^+$: 423,0**4-хлор-2-[2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-имидазол-5-ил]фенол**

^1H ЯМР (CDCl_3): 8,27 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,52 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,77-6,70 (2H, m), 2,97 (4H, m), 1,58 (4H, m), 1,38 (2H, m)

^{13}C ЯМР (CD_3OD): 153,0, 147,1, 139,8, 131,3, 130,8, 129,5, 128,8, 127,3 (2C), 124,0, 121,9, 119,9, 117,8, 49,0, 24,6, 24,1

ЖХ-МС ESI $[M+H]^+$: 418,0**2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3H-бензимидазол-4-ол**

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,51 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,90 (1H, t), 7,36 (1H, t), 7,21 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,03 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,41 (2H, m).

^{13}C ЯМР (CD_3OD): 148,8, 147,5, 140,0, 135,6, 133,0, 132,8, 132,0, 129,0, 128,2, 126,3, 124,6, 111,6, 105,4, 48,3, 26,5, 24,6.

ЖХ-МС ESI $[M+H]^+$: 358,2.**N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфонамино)бензамид**

^1H ЯМР (CDCl_3): 8,69 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,43-7,35 (4H, m), 7,04 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,00 (1H, m), 2,12 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,52 (1H, m), 1,49 (2H, m), 1,23-1,10 (3H, m).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): 166,6, 147,1, 137,8, 134,5, 130,3, 126,8, 126,7, 125,3, 124,0, 123,4, 122,5, 120,1, 118,4, 61,1, 26,3, 25,0, 24,9.

ЖХ-МС ESI $[M+H]^+$: 408,8.**3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамид**

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,36 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,70 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,85 (1H, d), 3,65-3,60 (1H, m), 3,33-3,27 (6H, m), 3,00 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,70

(2H, m), 1,57-1,21 (7H, m), 1,05-1,00 (1H, m).

^{13}C ЯМР (CD_3OD): 149,0, 143,3, 137,0, 132,4, 131,2, 131,2, 128,0, 127,4, 126,7, 125,2, 124,0, 117,6, 60,0, 42,0, 38,4, 32,8, 31,0, 27,2, 26,4.

ЖХ-МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=466,0$

N-(3-аминопропил)-3-(4-хлор-7-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамид

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,64 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,77 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,42 (1H, d), 3,68 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,60-1,25 (8H, m), 1,07 (1H, m).

^{13}C ЯМР (CD_3OD): 164,3, 151,0, 144,1, 143,8, 132,6, 131,8, 131,2, 129,1, 127,6, 127,0, 121,0, 113,2, 60,1, 42,2, 38,4, 32,9, 31,0, 27,2, 26,3.

ЖХ-МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=448,0$

N-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид

^1H ЯМР (400МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 12,60 (s, 2H), 8,47 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,41 (dt, 1H, $J=8-1,6$ Гц), 7,94 (dt, 1H, $J=8-1,6$ Гц), 7,80 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,49 (d, 1H, $J=2$ Гц), 7,45 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,19 (dd, 1H, $J=8-2$ Гц), 2,94 (t, 4H, $J=5,6$ Гц), 1,55 (m, 4H), 1,36 (m, 2H)

ЖХ-МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=419,0$.

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил]бензамид

^1H ЯМР (400МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 10,08 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,94 (dt, 1H, $J=8-1,2$ Гц), 7,80 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,72 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,11 (dd, 1H, $J=8-2,4$ Гц), 6,93 (d, 1H, $J=8$ Гц), 3,54 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,44 (m, 2H)

^{13}C ЯМР (100МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 163,99, 148,99, 136,06, 135,26, 132,03, 130,30, 129,75, 126,51, 126,42, 125,66, 124,51, 121,94, 117,01, 63,67, 43,15, 32,85

ЖХ-МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=411,0$

N-[5-хлор-2-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил]-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид

^1H ЯМР (400МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 13,39 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, $J=2$ Гц), 8,53 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,98 (m, 3H), 7,88 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,31 (dd, 1H, $J=8-2$ Гц), 2,95 (t, 4H, $J=5,6$ Гц), 1,54 (m, 4H), 1,37 (m, 2H)

^{13}C ЯМР (100МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 170,71, 163,89, 141,06, 137,66, 137,04, 135,52, 131,79, 131,33, 131,02, 130,93, 126,10, 123,62, 120,12, 118,39, 47,14, 25,10, 23,21

N-[5-хлор-2-гидрокси-4-(2-метоксиэтоксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамид

^1H ЯМР (400МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 9,91 (s, 2H), 8,27 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,79 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,52 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, $J=4$ Гц), 3,69 (t, 2H, $J=4$ Гц), 3,35 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,37 (m, 2H)

^{13}C ЯМР (100МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 164,07, 152,17, 150,81, 135,99, 135,27, 131,99, 130,15, 129,62, 126,87, 126,38, 118,52, 110,25, 102,14, 70,19, 68,32, 58,36, 46,58, 24,64, 22,77

ЖХ-МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=369,1188$

Этил-4-хлор-2-[[3-(пиперидин-1-сульфонил)фенил]амидо]бензоат

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,98 (d, 1H, $J=2$ Гц), 8,38 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,21 (ddd, 1H, $J=8-1,6-1,6$ Гц), 8,02 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,95 (ddd, 1H, $J=8-1,6-1,6$ Гц), 7,69 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,11 (dd, 1H, $J=8-2$ Гц), 4,4 (q, 2H, $J=7,2$ Гц), 3,05 (t, 4H, $J=6$ Гц), 1,65 (m, 4H), 1,41 (t, 3H, $J=7,2$ Гц), 1,40 (m, 2H)

^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3): 168,38, 164,27, 142,52, 141,42, 137,86, 135,91, 132,27, 131,36, 131,14, 129,92, 126,76, 123,56, 120,56, 113,96, 62,17, 47,28, 25,42, 23,71, 14,38; ЖХ-МСЕСИ $[\text{M}+\text{H}]^+=451,0$

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-{[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]сульфонил}бензамид

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -ДМСО): 10,07 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,26 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,79 (t, 1H, $J=8$ Гц), 7,72 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,10 (dd, 1H, $J=8-2,4$ Гц), 6,93 (d, 1H, $J=8$ Гц), 6,63 (t, 1H, $J=4,8$ Гц), 3,84 (t, 4H, $J=4,8$ Гц), 3,01 (t, 4H, $J=4,8$ Гц)

^{13}C ЯМР (100МГц, d_6 -ДМСО): 164,04, 160,75, 157,98, 148,34, 135,46, 135,30, 132,33, 130,42, 129,86, 126,55, 126,52, 125,34, 124,44, 121,95, 117,00, 110,68, 45,65, 42,53

ЖХ-МСЕСИ $[\text{M}+\text{H}]^+=474,0$

Пример 13: Фармакологические активности соединений по изобретению.

Фармакологические активности соединений по изобретению были исследованы, как описано ранее, и приведены в нижеследующей таблице.

Пример	IC_{50} , мкМ	
	Связывание	Аутофосфорилирование
1	11,8	58
4	26	20
5	33	17
7	10	63
8	98	68
9	175	148

10	4,6	116
11	27,5	41

ССЫЛКИ

В тексте настоящей заявки различные ссылочные материалы описывают уровень техники, к которому относится настоящее изобретение. Сведения из этих материалов включены в настоящее описание посредством ссылок.

Caterina, M.J., Leffler, A., Malmberg, A.B., Martin, W.J., Trafton, J., Petersen-Zeit, K.R., Koltzenburg, M., Basbaum, A.I., and Julius, D.; Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor; Science 2000 288, 306-313.

Chuang, H.H., Prescott, E.D., Kong, H., Shields, S., Jordt, S.E., Basbaum, A.I., Chao, M.V., and Julius, D.; Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5) P2-mediated inhibition; Nature 2001 411, 957-962.

Davis, J.B., Gray, J., Gunthorpe, M.J., Hatcher, J.P., Davey, P.T., Overend, P., Harries, M.H., Latcham, J., Clapham, C., Atkinson, K.; Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia; Nature 2000 405, 183-187.

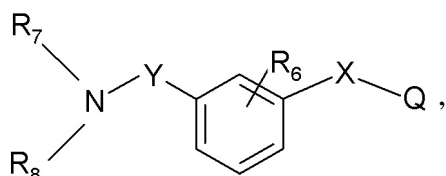
Jordt, S.E., McKemy, D.D., and Julius, D.; Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation; Curr Opin Neurobiol 2003 13, 487-492.

Malin, S.A., Molliver, D.C., Koerber, H.R., Cornuet, P., Frye, R., Albers, K.M., and Davis, B.M.; Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo; J Neurosci 2006 26, 8588-8599.

Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, Karaman MW, Pratz KW, Pallares G, Chao Q, Sprankle KG, Patel HK, Levis M, Armstrong RC, James J, Bhagwat SS; AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML); Blood. 2009 Oct 1; 114(14):2984-92.

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (2)

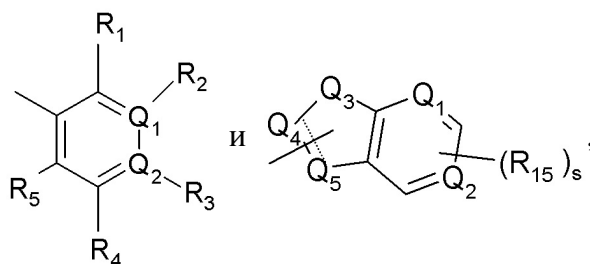


где

X представляет собой CONH или триазилил;

Y представляет собой SO₂,

Q выбран из группы формул:



Q₁ и Q₂ представляют собой CH;

Q₃ выбран из O, S, N и NH;

Q₄ выбран из C, N и CO;

Q₅ выбран из C и N;

R₆ выбран из H, OH, алкила, гидроксиалкила и алкокси,

R₁ представляет собой OH;

R₂ представляет собой H;

R₃ выбран из H, OR₁₁, галогена и O-(CH₂)_p-O-алкила;

R₄ выбран из H, алкила, галогена, CN, трифторметила, СО-алкила, фенила и бензила;

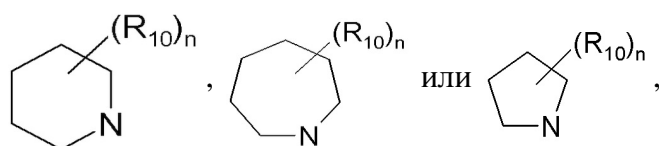
при условии что один из R₃ и R₄ представляет собой H;

R₅ представляет собой H;

два из R₂ и R₃, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее 5-6 членов, а остальные из R₂-R₅ представляют собой H,

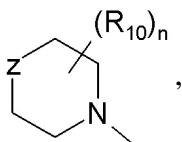
R₇ и R₈ представляют собой алкил, или

R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



где R_{10} выбран из H, алкила, галогена, трифторметила, арила и гидроксильного алкила, или две смежные группы R_{10} вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют арильную группу; или

R_7 и R_8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



где Z представляет собой группу NR_{14} , где R_{14} выбран из фенила, бензила и пиримидила, или

R_7 представляет собой H, и R_8 представляет собой циклоалкил, предпочтительно циклогексил и адамантил,

R_{11} представляет собой H или алкил;

R_{15} представляет собой группу, выбранную из H, галогена, OH и алкокси;

s составляет 0, 1, 2 или 3;

n составляет 1;

за исключением N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида;

и где

алкил обозначает группу с нормальной или разветвленной цепью, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода;

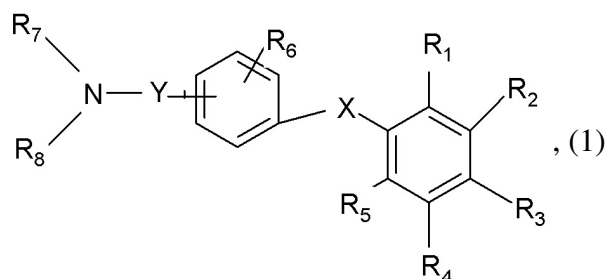
циклоалкил обозначает циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода, которая может быть моно-, бициклической или мостиковой;

арил обозначает ароматическую моно- или бициклическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов углерода;

алкилокси представляет собой группу формулы -OR, где R представляет собой алкил, как определено выше;

гидроксильный алкил представляет собой группу формулы -ROH, где R представляет собой алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено выше.

2. Соединение общей формулы (1)



где

X представляет собой CONH или триазилил;

Y представляет собой SO_2 ,

R_1 представляет собой OH,

R_2 представляет собой H,

R_3 и R_4 , одинаковые или разные, выбраны из H, OH, алкила, галогена, циано, трифторметила, алкилокси, арила, арилалкила, ацила, COOR_{11} , $\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{-O-алкила}$, 1H-тетразолила, PO_4H_2 , амидино и N-гидроксиамидино;

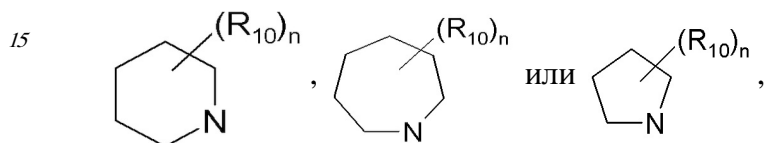
при условии, что один из R_3 и R_4 представляет собой H;

R_5 представляет собой H, или

R_1 представляет собой OH и два из R_2 и R_3 , или R_3 и R_4 , или R_4 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 6 членов, а остальные из R_2 - R_5 представляют собой H;

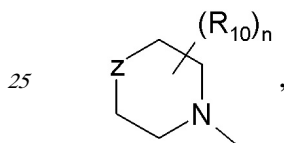
R_7 и R_8 представляют собой алкил,

R_7 и R_8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



где R_{10} выбран из H, алкила, гидроксила, галогена, трифторметила, арила и гидроксиалкила; или две смежные группы R_{10} вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют арильную группу; или

R_7 и R_8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу формулы:



где Z представляет собой NR_{14} и R_{14} выбран из фенила, бензила и пиримидила, или R_7 представляет собой H, R_8 представляет собой циклоалкил, предпочтительно

циклогексил и адамантил,

R_6 выбран из H, гидроксила, алкила, гидроксиалкила и алкокси,

R_{10} выбран из H, алкила, гидроксила, галогена, трифторметила, арила и гидроксиалкила;

R_{11} представляет собой H или алкил;

p составляет 1, 2, 3 или 4; и

n составляет 1;

за исключением N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида; и где

алкил обозначает группу с нормальной или разветвленной цепью, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода;

алкилокси представляет собой группу формулы $-\text{OR}$, где R представляет собой алкил, как определено выше;

арил обозначает ароматическую моно- или бициклическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов углерода;

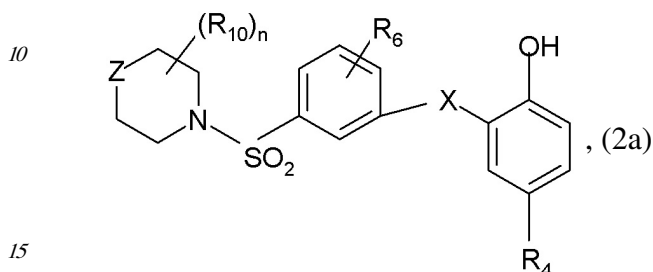
арилалкил представляет собой группу формулы $-\text{RR}'$, где R имеет нормальную или разветвленную цепь, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и R' представляет собой арильную группу, как определено выше;

ацил представляет собой группу формулы RCO-, где R представляет собой алкильную или арильную группу, как определено выше;

гидроксиалкил представляет собой группу формулы -ROH, где R представляет собой алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено выше;

циклоалкил обозначает циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода, которая может быть моно-, бициклической или мостиковой.

3. Соединение общей формулы (2a)



где

X выбран из связи, CO, NH, CONH, NHCO и 5- или 6-членной гетероароматической группы, содержащей 2 или 3 атома N;

Z представляет собой связь или Z выбран из CHR_{14} , CH_2CHR_{14} , NR_{14} , CH_2NR_{14} и O;

R_{14} выбран из H, алкила, циклоалкила, арила и арилалкила, где циклоалкильное или арильное кольцо может содержать в циклической структуре один или два гетероатома, выбранных из N и O, и может быть замещено одним или более заместителем, выбранным из алкила, галогена, циано, amino, алкиламино, диалкиламино, нитро, трифторметила, арила, алкиларила, ацила, алкилокси или арилокси;

R_6 выбран из H, OH, галогена, алкила, гидроксиалкила и алкокси;

R_{10} выбран из H, алкила, галогена, трифторметила, арила и гидроксиалкила; или две смежные группы R_{10} вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют арильную группу;

n составляет 0, 1, или 2;

и R_4 выбран из алкила, галогена, CN, трифторметила, CO-алкила, фенила и бензила, за исключением соединения N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил) бензамида; и где

алкил обозначает группу с нормальной или разветвленной цепью, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода;

циклоалкил обозначает циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода, которая может быть моно-, бициклической или мостиковой;

арил обозначает ароматическую моно- или бициклическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов углерода;

ацил представляет собой группу формулы RCO-, где R представляет собой алкильную или арильную группу, как определено выше;

арилалкил представляет собой группу формулы -RR', где R имеет нормальную или разветвленную цепь, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и R' представляет собой арильную группу, как определено выше;

алкиламино и диалкиламино соответственно представляют собой группы формулы -NRR', где R представляет собой H и R' представляет собой алкил (моноамино), или оба R и R', одинаковые или разные, представляют собой алкил;

ацил представляет собой группу формулы RCO-, где R представляет собой алкильную или арильную группу, как определено выше;

ариалкил представляет собой группу формулы -RR', где R имеет нормальную или разветвленную цепь, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и R' представляет собой арильную группу, как определено выше;

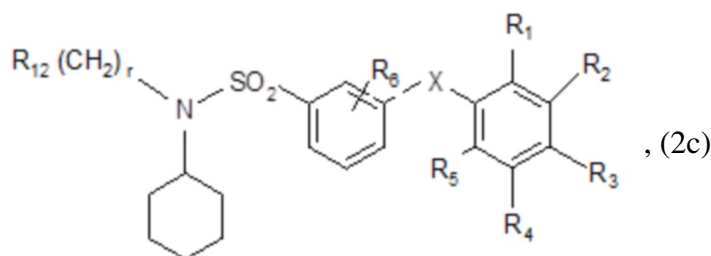
алкиламино и диалкиламино соответственно представляют собой группы формулы -NRR', где R представляет собой H и R' представляет собой алкил (моноамино) или оба R и R', одинаковые или разные, представляют собой алкил;

алкилокси представляет собой группу формулы -OR, где R представляет собой алкил, как определено выше;

арилокси представляет собой группу формулы -OR', где R' представляет собой арил, как определено выше;

гидроксиалкил представляет собой группу формулы -ROH, где R представляет собой алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено выше.

5. Соединение общей формулы (2с)



где

R₁ выбран из галогена, OR₁₁, COOR₁₁, 1H-тетразолила; PO₄H₂, амидино и N-гидроксиамидино;

R₂ выбран из H, алкила, галогена, OR₁₁ и COR₁₁;

R₃ выбран из H, OR₁₁, галогена и O-(CH₂)_p-O-алкила;

R₄ выбран из H, алкила, галогена, CN, трифторметила, CO-алкила, фенила и бензила;

R₅ представляет собой H;

или R₁ является таким, как определено выше, и два из R₂ и R₃, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо, содержащее 5-6 членов, а остальные из R₂-R₅ представляют собой H;

R₆ выбран из H, OH, галогена, алкила, гидроксиалкила и алкокси;

X выбран из связи, CO, NH, CONH, NHCO и 5- или 6-членной гетероароматической группы, содержащей 2 или 3 атома N;

R₁₁ представляет собой H или алкил;

R₁₂ выбран из OH, COOH, CO-алкила, фенила, морфолино, NH₂, NH-алкила, N-(алкила)₂ NH(NH) NH₂, CH₂COO-алкила,

р составляет 1, 2, 3 или 4 и

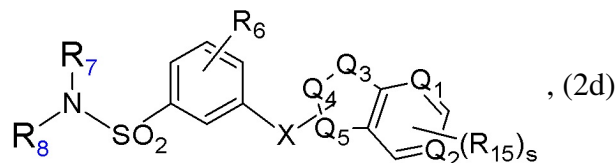
q составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и где

алкил обозначает группу с нормальной или разветвленной цепью, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода;

алкилокси представляет собой группу формулы -OR, где R представляет собой алкил, как определено выше;

гидроксиалкил представляет собой группу формулы -ROH, где R представляет собой алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено выше.

6. Соединение общей формулы (2d)



10 где

один из Q₁ и Q₂ представляет собой CH, а другой представляет собой N;

Q₃ выбран из O, S, N и NH;

Q₄ выбран из C и N, и CO;

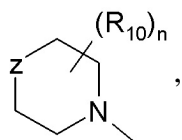
15 Q₅ выбран из C и N;

R₆ выбран из H, OH, галогена, алкила, гидроксиалкила и алкокси;

R₇ выбран из H, алкила, циклоалкила, фенила, бензила, (CH₂)_q-R₁₂,

R₈ выбран из H, алкила, циклоалкила, адамантила, пиридила, (CH₂)_r-R₁₃;

20 или R₇ и R₈ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют группу, имеющую формулу:



где Z представляет собой связь или Z выбран из CHR₁₄, CH₂CHR₁₄, NR₁₄, CH₂NR₁₄ и O;

R₁₀ выбран из H, алкила, галогена, трифторметила, арила и гидроксиалкила,

30 или две смежные группы R₁₀ вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют арильную группу; и

R₁₄ выбран из H, алкила, циклоалкила, арила и арилалкила, где циклоалкильное или арильное кольцо может содержать в циклической структуре один или два гетероатома, выбранных из N и O, и может быть замещено одним или более заместителем, выбранным из алкила, галогена, циано, amino, алкиламино, диалкиламино, нитро, трифторметила, арила, алкиларила, ацила, алкилокси или арилокси;

R₁₂ выбран из OH, COOH, CO-алкила, фенила, морфолино, NH₂, NH-алкила, N-(алкила)₂ NH(NH) NH₂, CH₂COO-алкила,

R₁₃ выбран из OH и фенила;

40 R₁₅ представляет собой группу, выбранную из H, галогена, OH и алкокси;

n составляет 0, 1 или 2;

s составляет 0, 1, 2 или 3;

q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

45 r составляет 0, 1, 2, 3 или ; и

X представляет собой связь, CONH или NH, и где

алкил обозначает группу с нормальной или разветвленной цепью, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода;

циклоалкил обозначает циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода, которая может быть моно-, бициклической или мостиковой;

арил обозначает ароматическую моно- или бициклическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов углерода;

5 ацил представляет собой группу формулы RCO-, где R представляет собой алкильную или арильную группу, как определено выше;

арилалкил представляет собой группу формулы -RR', где R имеет нормальную или разветвленную цепь, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и R' представляет собой арильную группу, как определено выше;

10 алкиламино и диалкиламино соответственно представляют собой группы формулы -NRR', где R представляет собой H и R' представляет собой алкил (моноамино) или оба R и R', одинаковые или разные, представляют собой алкил;

алкилокси представляет собой группу формулы -OR, где R представляет собой алкил, как определено выше;

15 арилокси представляет собой группу формулы -OR', где R' представляет собой арил, как определено выше;

гидроксиалкил представляет собой группу формулы -ROH, где R представляет собой алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено выше.

20 7. Соединение, выбранное из:

N-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (2);

N-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (3);

N-(2-гидрокси-5-фенил-фенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (4);

N-(5-бензил-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (5);

25 N-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (6);

N-(5-циано-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (7);

N-(5-ацетил-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (8);

N-[5-(1,1-диметилпропил)-2-гидроксифенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (9);

30 N-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (10);

N-(3-гидрокси-2-нафтил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (11);

N-(2-гидрокси-1-нафтил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (12);

5-хлор-2-гидрокси-N-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]бензамида (14);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-метил-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (15);

35 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(диметилсульфамоил)бензамида (16);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфамоил)бензамида (17);

3-(азепан-1-илсульфонил)-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (18);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(2-метил-1-пиперидил)сульфонил]бензамида (19);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(3-метил-1-пиперидил)сульфонил]бензамида (20);

40 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4-метил-1-пиперидил)сульфонил]бензамида (21);

3-[(4-бензил-1-пиперидил)сульфонил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (22);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[[4-(1-пиперидил)-1-пиперидил]сульфонил]бензамида (23);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонилбензамида (24);

45 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)сульфонилбензамида (25);

3-(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (26);

N-(5-хлор-1H-индол-7-ил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (28);

5-хлор-3-[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]-1H-бензимидазол-2-она (29);

- 3-(1-адамантилсульфамоил)-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (30);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(метил)сульфамоил]бензамида (31);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[[2-(гидроксиметил)-1-пиперидил]сульфонил]бензамида (32);
- 5 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-пиримидин-2-илпиперазин-1-ил)сульфонил-бензамида (33);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(3-фенил-1-пиперидил)сульфонил]бензамида (34);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[[3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]сульфонил]бензамида (35);
- 10 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-пирролидин-1-илсульфонил-бензамида (36);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-морфолиносульфонил-бензамида (37);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-индолин-1-илсульфонил-бензамида (38);
 N-(2,5-дихлорфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (40);
 N-(5-хлор-2-фтор-фенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (42);
- 15 N-(4-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (43);
 2-хлор-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (44);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-фтор-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (46);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(циклогексилсульфамоил)-4-метил-бензамида (47);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-пиридилсульфамоил)бензамида (48);
- 20 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-метил-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (49);
 N-(4-гидрокси-3-пиридил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (51);
 2-гидрокси-N-(2-гидроксифенил)-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (52);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-фенилэтилсульфамоил)бензамида (53);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-фенилбутилсульфамоил)бензамида (54);
- 25 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтилсульфамоил)бензамида (55);
 N-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-индазол-3-амин (58);
 4-хлор-2-[2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-имидазол-5-ил]фенола (59);
 3-[бензил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (60);
 трет-бутил-2-[[3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]фенил]
- 30 сульфонициклогексиламино]ацетата (61);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-фенилпропил)сульфамоил]бензамида (62);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(4-гидроксибутилсульфамоил)бензамида (63);
 2-[[3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]фенил]сульфонилциклогексиламино]
- 35 уксусной кислоты (64);
 2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3H-бензимидазол-4-ола (65);
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (68);
 N-(3-аминопропил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-
- 40 циклогексилбензолсульфонамида (69);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-гуанидинопропил)сульфамоил]бензамида (70);
 N-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (72);
 5-хлор-N-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1H-индазол-3-амин (73);
- 45 N-(3-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (74);
 3-хлор-8-(1-пиперидилсульфонил)-5H-бензо[b][1,4]бензоксазепин-6-она (75);
 3-хлор-8-(1-пиперидилсульфонил)-5,11-дигидробензо[b][1,4]бензодиазепин-6-она (77);

- 5-хлор-2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1,3-бензоксазола (78);
 4-хлор-2-[3-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]фенола (79);
 7-хлор-2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3Н-бензимидазол-4-ола (80);
 5,7-дихлор-2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]-3Н-бензимидазол-4-ола (81);
 4-[[3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)карбамоил]фенил]сульфонилциклогексил-амино] бутановой кислоты (84);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(5-фенилпентил)сульфамоил]бензамида (85);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-гидроксипропил)сульфамоил]бензамида (86);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-метил-5-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (88);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклопентил(метил)сульфамоил]бензамида (91);
 3-[2-аминоэтил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (93);
 N-(2-аминоэтил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамида (94);
 3-[4-аминобутил(циклогексил)сульфамоил]-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)бензамида (95);
 N-(4-аминобутил)-3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамида (96);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензамида (97);
 N-(3-аминопропил)-3-[5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-N-циклогексилбензолсульфонамида (98);
 N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил-[3-(диметиламино)пропил]сульфамоил] бензамида (100);
 3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-[3-(диметиламино)пропил] бензолсульфонамида (101);
 4-хлор-2-[4-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]триазол-1-ил]фенола (103);
 4-хлор-2-[4-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]пиримидин-2-ил]фенола (107);
 N-(3-аминопропил)-3-(1,3-бензотиазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамида (109);
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(2-метоксифенил)бензамида (110);
 3-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-метил-бензолсульфонамида (112);
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(2-гидроксифенил)бензамида (113);
 N-(3-аминопропил)-3-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамида (114);
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(2-гидрокси-3-метокси-фенил) бензамида (116);
 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(7-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил) бензолсульфонамида (117);
 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-тиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил-бензолсульфонамида (118);
 2-[3-(1-пиперидилсульфонил)фенил]бензотриазола (119);
 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-тиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил- бензолсульфонамида (120);
 N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(7-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил) бензолсульфонамида (121);
 3-[3-аминопропил(циклогексил)сульфамоил]-N-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)

бензамида (122);

N-(3-аминопропил)-N-циклогексил-3-(5,6-дихлор-1,3-бензоксазол-2-ил) бензолсульфонамида (123);

5 N-(3-аминопропил)-3-(1H-бензимидазол-2-ил)-N-циклогексил-бензолсульфонамида (124);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогексил(3-морфолинопропил)сульфамоил] бензамида (130);

3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-(3-морфолинопропил) бензолсульфонамида (131);

10 3-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-циклогексил-N-(3-гидроксипропил) бензолсульфонамида (132);

3-[5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-N-циклогексил-N-метил- бензолсульфонамида (134);

15 N-[5-хлор-2-гидрокси-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (135);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[циклогептил(метил)сульфамоил]бензамида (136);

этил-4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]амино]бензоата (139);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4-гидрокси-1-пиперидил)сульфонил]бензамида (140);

4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]амино]бензойной кислоты (141);

20 N-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (142);

N-(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (144);

N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]бензамида (146);

N-(3-ацетил-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (147);

N-(5-хлор-2-гидрокси-3-метилфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (148);

25 N-[5-хлор-2-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (149);

N-[5-хлор-2-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил]-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (150);

N-(5-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (151);

[4-хлор-2-[[3-(1-пиперидилсульфонил)бензоил]амино]фенил]дигидрофосфата (152).

30 8. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора FLT3, для лечения боли, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-7 или N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида (1) и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение соединения, выбранного из N-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)бензамида (1) и N-(2-хлорфенил)-3-(1-пиперидилсульфонил)бензамида (39), обладающего свойствами ингибитора FLT3, для лечения болевых расстройств.

10. Применение соединения по любому из пп. 1-7, обладающего свойствами ингибитора FLT3, для лечения болевых расстройств.

40 11. Применение по п. 9 или 10, где болевые расстройства выбраны из нейропатической боли, ятрогенной боли, включая раковую боль, инфекционной боли, включая герпетическую боль, центральной боли, ноцицептивной боли, включая послеоперационную боль, и боли в спине и ротолицевой области.

12. Применение по п. 11, где болевые расстройства представляют собой нейропатическую боль.

45