



(51) МПК
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 231/12 (2013.01); *C07D 249/04* (2013.01); *C07D 249/14* (2013.01); *C07D 401/14* (2013.01); *C07D 403/06* (2013.01); *A61K 31/496* (2013.01); *A61P 25/00* (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2016129110, 19.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2014Дата регистрации:
18.12.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.12.2013 EP 13384006.6

(45) Опубликовано: 18.12.2019 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.07.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2014/078852 (19.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/092009 (25.06.2015)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

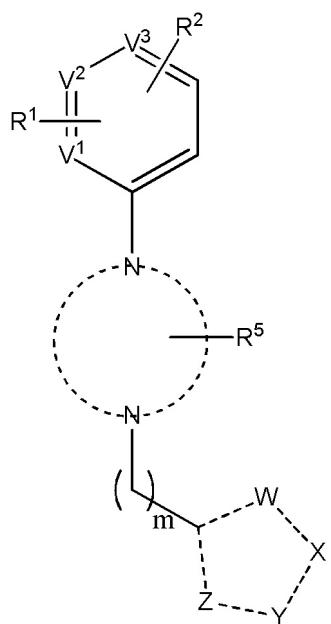
(72) Автор(ы):

КУЭВАС КОРДОБЕС Феликс (ES),
АЛМАНСА-РОСАЛЕС Кармен (ES),
ГАРСИЯ ЛОПЕС Моника (ES)(73) Патентообладатель(и):
ЭСТЕВЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, С.А. (ES)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2010054006 A1, 14.05.2010. WO
2008008480 A2, 17.01.2008. Matthew Whiting, S1
Supporting information for Rapid Discovery and
Structure-Activity Profiling of Novel Inhibitors
of HIV-1 Protease Enabled by the Copper(I)-
Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Their
Further Functionalization Contents, 30.11.2006.
EP 1982714 A1, 22.10.2008. EA (см. прод.)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ БОЛИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I), к способам их получения и к содержащим их фармацевтическим композициям. Технический результат: получены новые соединения, обладающие двойной фармакологической активностью в отношении как сигма (σ_1) рецептора, так и μ -опиоидного рецептора, которые могут быть применимы для лечения, в частности для лечения боли. 5 н. и 8 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.

C1
2709482
RURU
2709482
C1



(I)

(56) (продолжение):

201070321 A1, 30.08.2010. EP 0199641 A1, 29.10.1986. RU 2004111601 A, 20.10.2005.

R U

2 7 0 9 4 8 2

C 1

C 1

R U 2 7 0 9 4 8 2

R U

R U 2 7 0 9 4 8 2 C 1

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 709 482⁽¹³⁾ C1

(51) Int. Cl.
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 231/12 (2013.01); *C07D 249/04* (2013.01); *C07D 249/14* (2013.01); *C07D 401/14* (2013.01); *C07D 403/06* (2013.01); *A61K 31/496* (2013.01); *A61P 25/00* (2013.01)

(21)(22) Application: 2016129110, 19.12.2014

(24) Effective date for property rights:
19.12.2014

Registration date:
18.12.2019

Priority:

(30) Convention priority:
20.12.2013 EP 13384006.6

(45) Date of publication: 18.12.2019 Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: 20.07.2016

(86) PCT application:
EP 2014/078852 (19.12.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/092009 (25.06.2015)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KUEVAS KORDOBES Feliks (ES),
ALMANSA-ROSALES Carmen (ES),
GARSIYA LOPES Monika (ES)

(73) Proprietor(s):

ESTEVE FARMASYUTIKALZ, S.A. (ES)

R U 2 7 0 9 4 8 2 C 1

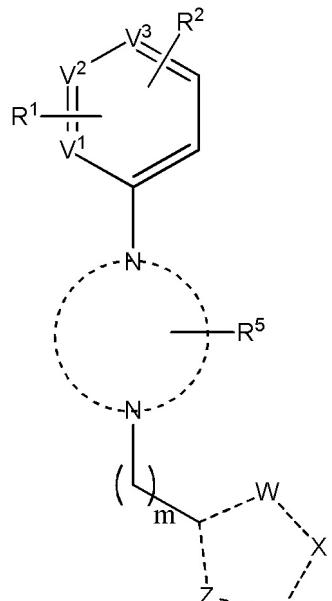
(54) PIPERAZINE DERIVATIVES, CHARACTERIZED BY MULTIMODAL ACTIVITY ON PAIN

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals; chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula (I), methods for preparing them and pharmaceutical compositions containing them.

R U 2 7 0 9 4 8 2 C 1



(I)

EFFECT: technical result: obtaining novel compounds having double pharmacological activity with respect to sigma (σ_1) receptor, and μ -opioid receptor, which can be used for treatment, in particular for pain management.

13 cl, 2 tbl, 2 ex

R U 2 7 0 9 4 8 2 C 1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим двойной фармакологической активностью в отношении как сигма (σ) рецептора, так и μ -опиоидного рецептора (MOR или мю-опиоид), и, более конкретно, к пиперазиновым соединениям, обладающим такой фармакологической активностью, к способам получения таких соединений, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению для лечения, в частности для лечения боли.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Адекватное устранение боли представляет собой важную проблему, поскольку

10 доступные на сегодняшний день виды лечения обеспечивают во многих случаях только умеренные улучшения, оставляя многих пациентов не получившими облегчения [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226-2235 (2011)]. Боль негативно воздействует на большую долю популяции с распространенностью приблизительно около 20%, и частота ее встречаемости, в особенности в случае 15 хронической боли, увеличивается по причине старения популяции. Кроме того, боль четко связана с сопутствующими заболеваниями, такими как депрессия, тревога и бессонница, которые приводят к существенным потерям производительности и социально-экономическому бремени [Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)]. Существующие методы лечения боли включают 20 в себя нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), агонисты опиоидов, блокаторы кальциевых каналов и антидепрессанты, но они совсем не оптимальны, учитывая их степень безопасности. Все они демонстрируют ограниченную эффективность и ряд вторичных эффектов, которые препятствуют их применению, в особенности в условиях хронического применения.

25 Как упомянуто ранее, существует несколько доступных терапевтических вариантов лечения боли, и среди них опиоиды являются наиболее эффективными, в особенности применительно к тяжелым болезненным состояниям. Они действуют посредством трех различных типов опиоидных рецепторов (мю, каппа и гамма), которые представляют собой трансмембранные рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR). Тем не менее, 30 основное анальгезирующее действие связывают с активацией μ -опиоидного рецептора (MOR). Однако системное введение агонистов MOR ограничено в связи с их существенными побочными эффектами, такими как запор, дыхательная недостаточность, резистентность, рвота и физическая зависимость [Meldrum, M.L. (Ed.). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective. Progress in Pain Research and Management*, Vol 25. IASP Press, 35 Seattle, 2003]. Кроме того, агонисты MOR не являются оптимальным вариантом лечения хронической боли, на что указывает сниженная эффективность морфина в отношении хронических болезненных состояний. Это, в особенности, доказано для хронических болезненных состояний нейропатического или воспалительного происхождения по сравнению с его высокой эффективностью в отношении острой боли. Обнаруженные 40 данные, что хроническая боль может приводить к понижающей регуляции MOR, могут обеспечивать молекулярную основу сравнительного отсутствия эффективности морфина в условиях длительного лечения [Dickenson, A.H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies. Eur J Pain* 9, 113-6 (2005)]. Более того, пролонгированное лечение морфином может приводить к резистентности к его анальгезирующему эффектам, 45 вероятнее всего по причине индуцированным лечением понижающей регуляции MOR, интернализации и другими регуляторными механизмами. Как следствие, длительное лечение может приводить к значительному увеличению дозировки для поддержания клинически удовлетворительного купирования боли, но узкое терапевтическое окно

агонистов MOR приводит в конечном итоге к неприемлемым побочным эффектам и плохой комплаентности пациента.

Рецептор сигма-1 (σ_1) был обнаружен 35 лет назад и первоначально был отнесен к новому подтипу опиоидного семейства, но позднее на основании исследований 5 энантиомеров SKF-10047 была установлена его независимая природа. Впервые, связь σ_1 рецептора с анальгезией была установлена Chien и Pasternak [Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci. Lett.* 190, 137-9 (1995)], которые 10 описали его как эндогенную антиопиоидную систему, основываясь на открытии, что агонисты σ_1 рецептора противодействовали анальгезии, опосредованной опиоидным рецептором, тогда антагонисты σ_1 рецептора, такие как галоперидол, усиливали ее.

Многие дополнительные доклинические данные указывают на очевидную роль σ_1 рецептора при лечении боли [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain. *Eur. J. Pharmacol.* 716, 78-93 (2013)]. Получение нокаутных 15 по σ_1 рецептору мышей, которые не демонстрируют выраженного фенотипа и нормально воспринимают сенсорные стимулы, стало ключевым событием в этой области. В физиологических условиях было обнаружено, что ответы нокаутных по σ_1 рецептору мышей на механические и термические стимулы не различимы от таковых для мышей 20 дикого типа, но было показано, что они обладают более высокой по сравнению с мышами дикого типа резистентностью к развитию болевого поведения, когда в игру включалась гиперчувствительность. В результате, у нокаутных по σ_1 рецептору мышей капсаицин не индуцировал механическую гиперчувствительность, обе фазы формалин-индуцированной боли были снижены, и холодовая и механическая 25 гиперчувствительность были сильно ослаблены после частичного лигирования седалищного нерва или после лечения паклитакселом, которые представляют собой модели нейропатической боли. Многие из указанных действий были подтверждены посредством использования антагонистов σ_1 рецептора и привели к продвижению 30 соединения S1RA до стадии клинических испытаний для лечения различных болезненных состояний. Соединение S1RA вызывало существенное снижение нейропатической боли и ангедонического состояния после повреждения нервов (т. е. состояния нейропатической боли) и, как было продемонстрировано в функциональной модели самовведения, мыши с поврежденными нервами, но не ложнооперированные мыши, приобретали действенный 35 ответ для получения соединения (по-видимому, для купирования боли), что указывает на то, что антагонизм σ_1 рецепторов облегчает нейропатическую боль, а также воздействует на некоторые сопутствующие заболевания (т. е. ангедонию, ключевой симптом депрессии), связанные с болезненными состояниями.

Боль мультимодальна по природе, поскольку во все болезненные состояния вовлечены несколько медиаторов, путей передачи сигнала и молекулярных механизмов. 40 Следовательно, мономодальные способы лечения не способны обеспечивать полное купирование боли. На сегодняшний день, сочетание существующих способов лечения представляет собой общую клиническую практику, и многие работы направлены на оценку лучшего сочетания доступных лекарств в клинических исследованиях [Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. 45 *J. Pain* 12, 157-166 (2011)]. Поэтому существует острая необходимость в инновационных терапевтических средствах для решения этой неудовлетворенной медицинской потребности.

Как указано ранее, опиоиды входят в число наиболее сильных анальгетиков, но они

также ответственны за различные побочные эффекты, которые серьезно ограничивают их применение.

Соответственно, все еще существует необходимость в поиске соединений, которые обладают альтернативной или улучшенной фармакологической активностью при лечении боли, являющихся как эффективными, так и демонстрирующими желаемую селективность, и обладающих хорошими свойствами для «использования в качестве лекарства», т. е. хорошими фармацевтическими свойствами, относящимся к введению, распределению, метаболизму и выведению.

Таким образом, техническая задача может быть, следовательно, сформулирована как поиск соединений, которые обладают альтернативной или улучшенной фармакологической активностью при лечении боли.

Принимая во внимание существующие результаты доступных на сегодняшний день способов лечения и применения в клинической практике, настоящее изобретение предлагает решение путем сочетания в одном соединении связывания в качестве лиганда с двумя различными рецепторами, относящимися к лечению боли. Это достигается, главным образом, путем предоставления соединения согласно настоящему изобретению, которое связывается как с μ -опиоидным рецептором и с σ_1 рецептором.

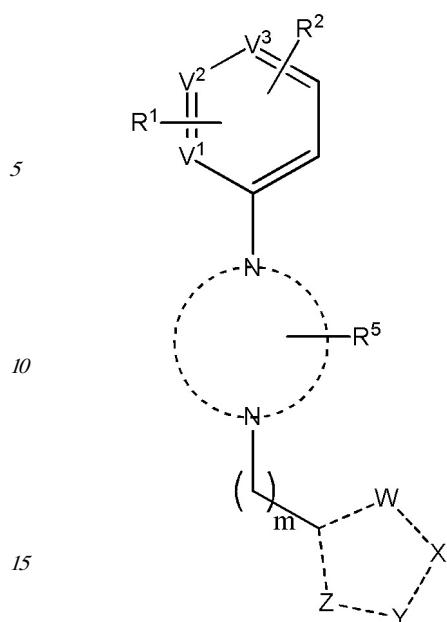
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении было обнаружено семейство структурно различных пиперазиновых производных, которые обладают двойной фармакологической активностью в отношении как сигма (σ) рецептора, так и μ -опиоидного рецептора, решая тем самым вышеупомянутую задачу обнаружения альтернативных или улучшенных методов лечения боли, путем предоставления таких соединений двойного действия.

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению, обладающему двойной активностью связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором, для использования при лечении боли.

Поскольку настоящее изобретение нацелено на предоставление соединения или химически родственных серий соединений, которые действуют в качестве двойных лигандов σ_1 рецептора и μ -опиоидного рецептора, наиболее предпочтительным вариантом осуществления является соединение, характеризующееся связыванием, выраженным в виде $K_i < 100$ нМ для обоих рецепторов, μ -опиоидного рецептора и σ_1 рецептора.

Согласно основному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I)



(1)

20 в которой значения $R^1, R^2, R^5, V^1, V^2, V^3, W, X, Y, Z$ и m определены ниже в подробном описании.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 Настоящее изобретение относится к семейству обнаруженных структурно различных пиперазиновых производных, которые обладают двойной фармакологической активностью в отношении сигма (σ) рецептора и μ -опиоидного рецептора, решая тем самым задачу обнаружения альтернативных или улучшенных способов лечения боли путем предоставления таких соединений двойного действия.

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению, обладающему двойной активностью связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором, для использования при лечении боли.

Поскольку настоящее изобретение нацелено на предоставление соединения или химически родственных серий соединений, которые действуют в качестве двойных лигандов σ_1 рецептора и μ -опиоидного рецептора, наиболее предпочтительным вариантом осуществления является соединение, характеризующееся связыванием, выраженным в виде $K_i < 100$ нМ для обоих рецепторов, μ -опиоидного рецептора и σ_1 рецептора.

Заявитель неожиданно обнаружил, что задача, на которой основано настоящее изобретение, может быть решена посредством использования мультимодального сбалансированного способа анальгезии, сочетающего две различные синергичные активности в одном лекарстве (т. е. двойные лиганда, которые являются бифункциональными и связываются и с MOR, и с σ_1 рецептором), усиливая тем самым опиоидную анальгезию посредством активации σ_1 без увеличения нежелательных побочных эффектов. Это поддерживает терапевтическую ценность соединения двойного действия в отношении MOR/ σ_1 рецептора, согласно которому связывающийся с σ_1 рецептором компонент действует в качестве естественного адьюванта компонента, связывающегося с MOR.

Это решение предоставили преимущество, заключающееся в том, что два механизма дополняют друг друга при лечении боли и хронической боли с использованием более

низких и лучше переносимых требуемых доз, что основано на усиления анальгезии с исключением побочных эффектов агонистов μ -опиоидного рецептора.

Соединение двойного действия, которое характеризуется связыванием как с μ -опиоидным рецептором, так и с σ_1 рецептором, демонстрирует крайне ценный

⁵ терапевтический потенциал, достигая превосходной анальгезии (усиленной по сравнению со способностью опиоидного компонента отдельно) со сниженным профилем побочных эффектов (ширина профиля безопасности увеличена по сравнению с опиоидным компонентом отдельно) в сравнении с существующими методами лечения опиоидами.

¹⁰ Предпочтительно, соединения двойного действия согласно настоящему изобретению будут дополнительно демонстрировать одну или несколько из следующих выполняемых функций: антагонизм в отношении σ_1 рецепторов и агонизм в отношении MOR. Однако следует отметить, что обе выполняемые функции «антагонизм» и «агонизм» также подразделяют по их эффектам на подфункции, такие как частичный агонизм или обратный агонизм. Соответственно, выполняемые функции соединения двойного действия следует рассматривать в рамках сравнительно широкого диапазона.

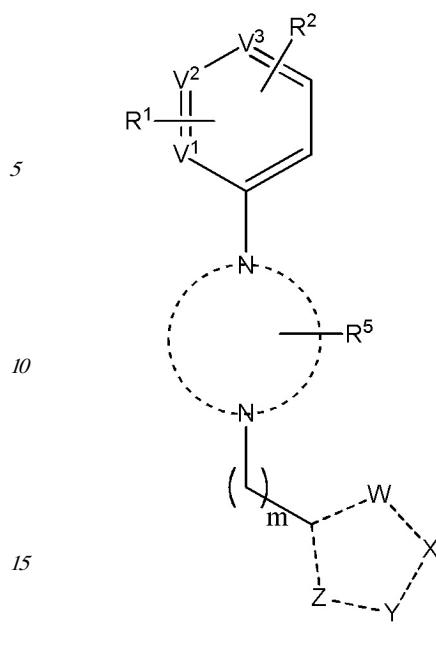
Антагонист на одном из названных рецепторов блокирует или тормозит опосредованные агонистом ответы. Известными подфункциями являются нейтральные антагонисты и обратные агонисты.

²⁰ Агонист на одном из названных рецепторов увеличивает активность рецептора выше его основного уровня. Известными подфункциями являются полные агонисты или частичные агонисты.

²⁵ Кроме того, два механизма дополняют друг друга, поскольку агонисты MOR являются лишь незначительно эффективными для лечения нейропатической боли, тогда как антагонисты σ_1 рецептора демонстрируют превосходные эффекты в доклинических моделях нейропатической боли. Таким образом, σ_1 рецепторный компонент добавляет уникальное анальгезирующее действие при резистентной к опиоидам боли. Наконец, двойной подход имеет ясные преимущества над агонистами MOR при лечении хронической боли, поскольку исходя из усиления анальгезии, но не побочных эффектов агонистов MOR, будут требоваться более низкие и лучше переносимые дозы.

³⁰ Дополнительное преимущество использования разработанных множественных лигандов представляет собой более низкий риск межлекарственных взаимодействий по сравнению со смесями лекарств или многокомпонентными лекарствами, что тем самым влечет за собой более простую фармакокинетику и меньшую вариабельность среди пациентов. Кроме того, такой подход может улучшить комплаентность пациента и расширить терапевтическое применение в сравнении с лекарствами, действующими по одному механизму, посредством обращения к более сложным этиологиям. Это также представляется как способ улучшения выхода R&D, полученного с использованием подхода «одно лекарство - одна мишень», который подвергался сомнению в последние годы [Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. *J. Med. Chem.*, 56, 1197-1210 (2013)].

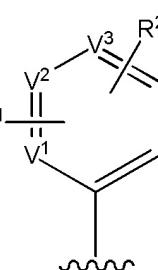
Согласно конкретному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I)



(I)

где

- 20 m равно 1 или 2;
 один из V^1 , V^2 и V^3 выбирают из азота или углерода, тогда как оба других представляют собой углерод;
 R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$,
 25 $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;
 30 R^2 представляет собой водород, галоген (F , Cl , I , Br), $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;
 или
 R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо,

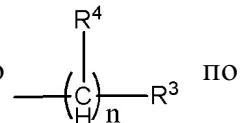
35 конденсированное с кольцом  остова формулы I, которое может быть

40 конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой;
 R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 ;
 45 R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным

или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо;

и где W , X , Y и Z выбирают из углерода, азота или кислорода, причем W - X - Y - Z формируют вместе с соединяющим атомом углерода, который соединен с остатком

молекулы, 5-членное гетероциклическое кольцо, которое замещено



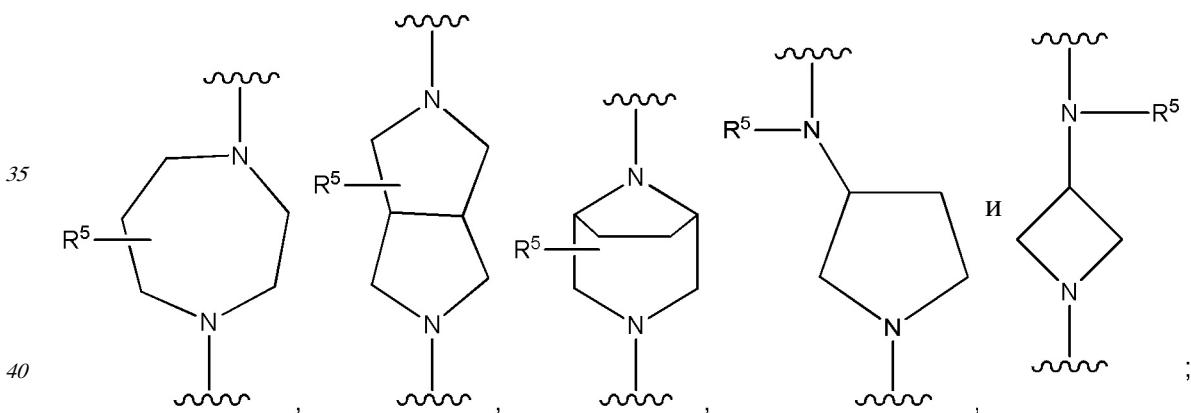
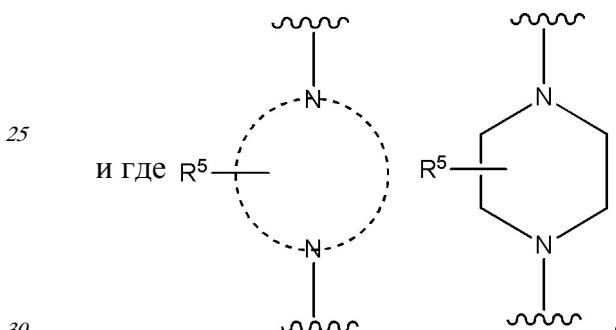
одному из W , X , Y или Z ;

где

n равно 0 или 1;

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, $CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;



необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли.

Согласно другому варианту осуществления, соединение согласно настоящему изобретению (в особенности в соответствии с общей формулой (I)) необязательно находится в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или

диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или соответствующего сольвата.

Согласно другому варианту осуществления, соединение согласно настоящему

изобретению (в особенности в соответствии с общей формулой (I)) необязательно находится в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли.

Согласно другому варианту осуществления, соединение согласно настоящему изобретению (в особенности в соответствии с общей формулой (I)) необязательно находится в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси.

Согласно одному варианту осуществления, применяется одно или несколько из следующих условий:

- при условии, что если V^1 , V^2 и V^3 представляют собой углерод, и один из W , X , Y

или Z представляет собой $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ C-(C)_{n-1}-R^3 \end{array}$, то R^2 не может представлять собой $-OCH_3$ в

мета-положении;

и/или

- при условии, что если V^1 , V^2 и V^3 представляют собой углерод, n равно 0, и R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$, то ни R^1 , ни R^2 не могут представлять собой $-NH_2$ в мета-положении;

и/или

при условии, что если n равно 0, то R^3 не может представлять собой алкил;

и/или

при условии, что соединение не может представлять собой бензоламин, 3-[4-[2-(3-метил-5-изоксазолил)этил]-1-пиперазинил];

и/или

при условии, что соединение не может представлять собой бензоламин, 3-[4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-пиперазинил];

и/или

при условии, что соединение не может представлять собой бензоламин, 3-[4-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-пиперазинил].

Согласно одному варианту осуществления, предпочтительными являются следующие заместители:

- где упомянутый арил или гетероциклик в R^1 , и/или упомянутый циклоалкил, арил или гетероциклик в R^2 , или упомянутое кольцо, сформированное R^1 и R^2 , или конденсированное с ним кольцо, будучи замещенным, замещен(о) одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-R^9$, $-OR^9$, $-NO_2$, $-NR^9R^{9''}$, $NR^9C(O)R^9'$, $-NR^9S(O)_2R^9'$, $-S(O)_2NR^9R^9'$, $-NR^9C(O)NR^9R^{9''}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $S(O)_2R^9$, $-CN$,

галогеналкила, галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{9'}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{9'}\text{R}^{9'}$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^9$;

5 где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^2 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{OR}^9$, галогена, $-\text{CN}$, галогеналкила, галогеналкокси, $-\text{NR}^9\text{R}^{9''}$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;

10 где R^9 , $\text{R}^{9'}$ и $\text{R}^{9''}$ независимо выбирают из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила;

и где $\text{R}^{9''}$ выбирают из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила и -Вос;

15 - где упомянутый циклоалкил, арил или гетероциклик в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10''}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10'}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, галогеналкила, галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10'}\text{R}^{10''}$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{10}$;

20 где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{OR}^{10}$, галогена, $-\text{CN}$, галогеналкила, галогеналкокси, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10''}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$;

25 где R^{10} , $\text{R}^{10'}$ и $\text{R}^{10''}$ независимо выбирают из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила;

30 и где $\text{R}^{10''}$ выбирают из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила и -Вос;

35 - где упомянутый циклоалкил, арил или гетероциклик в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11''}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11'}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11'}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11'}\text{R}^{11''}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, галогеналкила, галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11'}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11'}\text{R}^{11''}$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^{11}$;

40 где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{OR}^{11}$, галогена, $-\text{CN}$, галогеналкила, галогеналкокси, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11''}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$;

45 где R^{11} , $\text{R}^{11'}$ и $\text{R}^{11''}$ независимо выбирают из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила;

и где $\text{R}^{11''}$ выбирают из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила и -Вос.

Согласно другому варианту осуществления, предпочтительными являются следующие заместители:

- где упомянутый арил или гетероциклик в R^1 , и/или упомянутый циклоалкил, арил или гетероциклик в R^2 , или упомянутое кольцо, сформированное R^1 и R^2 , или конденсированное с ним кольцо, будучи замещенным, замещен(о) одним или 5 несколькими заместителями, выбранными из OH, SH, =O, галогена (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH, R_z, O-R_z, S-R_z, -C(O)-R_z, -C(O)-O-R_z, NR_xR_y; замещенного или незамещенного арила или алкиларила; замещенного или незамещенного циклоалкила или алкилциклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила или алкилгетероциклила;

10 где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^2 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

15 где R_z выбирают из насыщенного или ненасыщенного, неразветвленного или разветвленного, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, незамещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного C₂₋₆алкинила;

20 и R_x и R_y независимо представляют собой либо H, либо насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил;

25 - где упомянутый циклоалкил, арил или гетероциклик в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из OH, SH, =O, галогена (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH, R_z, O-R_z, S-R_z, -C(O)-R_z, -C(O)-O-R_z, NR_xR_y; замещенного или незамещенного арила или алкиларила; замещенного или незамещенного гетероциклила или алкилгетероциклила;

30 где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

35 где R_z выбирают из насыщенного или ненасыщенного, неразветвленного или разветвленного, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, незамещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного C₂₋₆алкинила;

40 и R_x и R_y независимо представляют собой либо H, либо насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил;

45 - где упомянутый циклоалкил, арил или гетероциклик в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из OH, SH, =O, галогена (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH, R_z, O-R_z, S-R_z, -C(O)-R_z, -C(O)-O-R_z, NR_xR_y; замещенного или незамещенного арила или алкиларила; замещенного или незамещенного гетероциклила или алкилгетероциклила;

где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH

или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где R_z выбирают из насыщенного или ненасыщенного, неразветвленного или 5 разветвленного, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, незамещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного C₂₋₆алкинила;

и R_x и R_y независимо представляют собой либо H, либо насыщенный или 10 ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкил.

Согласно дополнительному варианту осуществления, предпочтительными являются 15 следующие заместители:

- где упомянутый арил в R¹ и/или в R², или упомянутое кольцо, сформированное R¹ и R², или конденсированное с ним кольцо, будучи замещенным арилом, замещен(о) 20 одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где упомянутый гетероциклик в R¹, и/или упомянутый гетероциклик или циклоалкил 25 в R², или упомянутое кольцо, сформированное R¹ и R², или конденсированное с ним кольцо, будучи замещенным гетероцикликом или циклоалкилом, замещен(о) одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими 30 из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN, или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R², будучи замещенным, замещен 35 одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

- где упомянутый арил в R⁶, в R⁷ и/или в R⁸, будучи замещенным арилом, замещен 40 одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где упомянутый гетероциклик или циклоалкил в R⁶, в R⁷ и/или в R⁸, будучи 45 замещенным гетероцикликом или циклоалкилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R⁶, в R⁷ и/или в R⁸, будучи замещенным, замещен 50 одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или

несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

- где упомянутый арил в R³ и/или в R⁴, будучи замещенным арилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где упомянутый гетероциклик или циклоалкил в R³ и/или в R⁴, будучи замещенным гетероцикликом или циклоалкилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R³ и/или в R⁴, будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br).

Если различные радикалы R¹-R¹¹, R_x, R_y или R_z присутствуют одновременно в различных формулах согласно настоящему изобретению, то они могут быть одинаковыми или разными.

В общем контексте настоящего изобретения, под алкилом понимают насыщенные, неразветвленные или разветвленные углеводороды, которые могут быть незамещенными или замещенными один или несколько раз. Он охватывает, например, -CH₃ и -CH₂-CH₃.

В указанных радикалах, C₁₋₂-алкил представляет собой C1- или C2-алкил, C₁₋₃-алкил представляет собой C1-, C2- или C3-алкил, C₁₋₄-алкил представляет собой C1-, C2-, C3- или C4-алкил, C₁₋₅-алкил представляет собой C1-, C2-, C3-, C4- или C5-алкил, C₁₋₆-алкил представляет собой C1-, C2-, C3-, C4-, C5- или C6-алкил, C₁₋₇-алкил представляет собой C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- или C7-алкил, C₁₋₈-алкил представляет собой C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8- или C9-алкил, и C₁₋₁₀-алкил представляет собой C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- или C10-алкил, и C₁₋₁₈-алкил представляет собой C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- или C18-алкил.

Алкильные радикалы предпочтительно представляют собой метил, этил, пропил, метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, будучи замещенным, также CHF₂, CF₃ или CH₂OH, и т. п. В контексте настоящего изобретения,

алкил предпочтительно понимают как C₁₋₈алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C₁₋₆алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C₁₋₄алкил, например, метил, этил, пропил или бутил.

Под алкенилом понимают ненасыщенные, неразветвленные или разветвленные углеводороды, которые могут быть незамещенными или замещенными один или несколько раз. Он охватывает группы, такие как, например, -CH=CH-CH₃. Алкенильные радикалы предпочтительно представляют собой винил (этенил), аллил (2-пропенил).

В контексте настоящего изобретения, алкенил предпочтительно представляет собой C₂₋₁₀-алкенил или C₂₋₈-алкенил, например, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; или алкенил представляет собой C₁₋₆-алкенил, например, этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; или алкенил представляет собой C₁₋₄-алкенил, например, этилен, пропилен или бутилен.

Под алкинилом понимают ненасыщенные, неразветвленные или разветвленные углеводороды, которые могут быть незамещенными или замещенными один или несколько раз. Он охватывает группы, такие как, например, -C≡C-CH₃ (1-пропинил).

В контексте настоящего изобретения, алкинил предпочтительно представляет собой C₂₋₁₀-алкинил или C₂₋₈-алкинил, например, этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; или алкинил представляет собой C₂₋₆-алкинил, например, этин, пропин, бутин, пентин или гексин; или алкинил представляет собой C₂₋₄-алкинил, например, этин, пропин, бутин, пентин или гексин.

В контексте настоящего изобретения, под циклоалкилом понимают ненасыщенные и ненасыщенные (но не ароматические) циклические углеводороды (без гетероатома в кольце), которые могут быть незамещенными или замещенными один или несколько раз. При этом C₃₋₄-циклоалкил представляет собой C₃- или C₄-циклоалкил,

C₃₋₅-циклоалкил представляет собой C₃-, C₄- или C₅-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил представляет собой C₃-, C₄-, C₅- или C₆-циклоалкил, C₃₋₇-циклоалкил представляет собой C₃-, C₄-, C₅-, C₆- или C₇-циклоалкил, C₃₋₈-циклоалкил представляет собой C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇- или C₈-циклоалкил, C₄₋₅-циклоалкил представляет собой C₄- или C₅-циклоалкил, C₄₋₆-циклоалкил представляет собой C₄-, C₅- или C₆-циклоалкил, C₄₋₇-циклоалкил представляет собой C₄-, C₅-, C₆- или C₇-циклоалкил, C₅₋₆-циклоалкил представляет собой C₅- или C₆-циклоалкил, и C₅₋₇-циклоалкил представляет собой C₅-, C₆- или C₇-циклоалкил. Примеры представляют собой циклопропил, 2-метилциклопропил, циклопропилметил, циклобутил, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, а также адамантил. В контексте настоящего изобретения, циклоалкил предпочтительно представляет собой C₃₋₈-циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил; или циклоалкил представляет собой C₃₋₇-циклоалкил, например,

циклогексил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; или циклоалкил представляет собой C₃₋₆-циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в особенности циклопентил или циклогексил.

В общем, применительно к алкилу, алкенилу, алкинилу и О-алкилу, если не указано иное, то в контексте настоящего изобретения под термином «замещенный» понимают замену, по меньшей мере, одного водородного радикала при атоме углерода на F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br). В одной и той же молекуле и по одному и тому же атому углерода возможно более одной замены одинаковыми или разными заместителями. Это включает в себя, например, замену 3 водородов по одному и тому же атому C, как в случае CF₃, или в разных частях той же молекулы, как в случае, например, -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

В общем контексте настоящего изобретения, под галогеналкилом понимают алкил, замещенный один или несколько раз галогеном (выбранным из F, Cl, Br, I). Он

охватывает, например, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$. В контексте настоящего изобретения, галогеналкил предпочтительно понимают как галоген-замещенный C_{1-4} -алкил, представляющий собой галоген-замещенный C1- , C2- , C3- или C4- алкил. Таким образом, галоген-замещенные алкильные радикалы предпочтительно представляют собой метил, этил, пропил и бутил. Предпочтительные примеры включают в себя $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CF}_3$.

В контексте настоящего изобретения, под галогеналкокси понимают $-\text{O-алкил}$, замещенный один или несколько раз галогеном (выбранным из F , Cl , Br , I). Он охватывает, например, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$. В контексте настоящего изобретения, галогеналкокси предпочтительно понимают как галоген-замещенный $-\text{OC}_{1-4}$ -алкил, представляющий собой галоген-замещенный C1- , C2- , C3- или C4- алкокси. Таким образом, галоген-замещенные алкокси радикалы предпочтительно представляют собой O-метил , O-этил , O-пропил и O-бутил . Предпочтительные примеры включают в себя $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$.

Применительно к алкилу, алкенилу, алкинилу или O-алкилу , в контексте настоящего изобретения, под «замещенным» наиболее предпочтительно понимают любой алкил, алкенил, алкинил или O-алкил , который замещен одним или несколькими из галогена (F , Cl , I , Br), $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{C(O)OH}$ или $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F , Cl , I , Br).

Под арилом понимают кольцевые системы, по меньшей мере, с одним ароматическим кольцом, но без гетероатомов даже только в одном из колец. Примеры представляют собой фенил, нафтил, флуорантенил, флуоренил, тетралинил или инданил, в частности, 9H -флуоренильные или антраценильные радикалы, которые могут быть незамещенными или замещенными один или несколько раз. В контексте настоящего изобретения, под арилом наиболее предпочтительно понимают фенил, нафтил или антраценил; предпочтительно арил представляет собой фенил.

В контексте настоящего изобретения, под алкиларилом понимают арильную группу (см. выше), соединенную с другим атомом через C_{1-6} -алкил (см. выше), который может быть неразветвленным или разветвленным и незамещенным или замещенным один или несколько раз. Таким образом, в контексте настоящего изобретения, под алкиларилом понимают арильную группу (см. выше), соединенную с другим атомом через C_{1-6} -алкил (см. выше). Алкил может быть неразветвленным или разветвленным и является незамещенным, тогда как арил может быть незамещенным или замещенным один или несколько раз. В контексте настоящего изобретения, под алкиларилом предпочтительно понимают арильную группу (см. выше), соединенную с другим атомом через $1-4$ ($-\text{CH}_2-$) группы. Наиболее предпочтительно алкиларил представляет собой бензил (т. е. $-\text{CH}_2\text{-фенил}$).

В контексте настоящего изобретения, под алкилгетероциклизом понимают гетероциклическую группу, соединенную с другим атомом через C_{1-6} -алкил (см. выше), который может быть неразветвленным или разветвленным и незамещенным или замещенным один или несколько раз. Таким образом, в контексте настоящего изобретения, под алкилгетероциклизом понимают гетероциклическую группу (см. выше), соединенную с другим атомом через C_{1-6} -алкил (см. выше). Алкил может быть неразветвленным или разветвленным и является незамещенным, тогда как гетероциклиз

может быть незамещенным или замещенным один или несколько раз. Под алкилгетероцикликом предпочтительно понимают гетероциклическую группу (см. выше), соединенную с другим атомом через 1-4 (-CH₂-) группы. Наиболее предпочтительно алкилгетероциклик представляет собой -CH₂-пиридин.

5 В контексте настоящего изобретения, под алкилциклоалкилом понимают циклоалкильную группу, соединенную с другим атомом через C₁₋₆-алкил (см. выше), который может быть неразветвленным или разветвленным и незамещенным или замещенным один или несколько раз. Таким образом, в контексте настоящего 10 изобретения, под алкилциклоалкилом понимают циклоалкильную группу (см. выше), соединенную с другим атомом через C₁₋₆-алкил (см. выше). Алкил может быть неразветвленным или разветвленным и является незамещенным, тогда как циклоалкил может быть замещенным один или несколько раз. Под алкилциклоалкилом 15 предпочтительно понимают циклоалкильную группу (см. выше), соединенную с другим атомом через 1-4 (-CH₂-) группы. Наиболее предпочтительно алкилциклоалкил представляет собой -CH₂-циклогексил.

Под гетероциклическим радикалом или группой (здесь и далее по тексту также называемым гетероцикликом) понимают гетероциклические кольцевые системы, по меньшей мере, с одним насыщенным или ненасыщенным кольцом, которое содержит 20 в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы. Гетероциклическая группа также может быть замещенной один или несколько раз. Примеры включают в себя неароматические гетероциклилы, такие как тетрагидропиран, оксазепан, морфолин, пиперидин, пирролидин, а также гетероарилы, такие как фуран, бензофуран, тиофен, бензотиофен, пиррол, пиридин, пиримидин, 25 пиразин, хинолин, изохинолин, фталазин, бензо-1,2,5-тиадиазол, бензотиазол, индол, бензотиазол, бензодиоксолан, бензодиоксан, карбазол и хиназолин.

Подгруппы внутри гетероцикликолов согласно настоящему документу включают в себя гетероарилы и неароматические гетероциклилы:

30 - гетероарил (будучи эквивалентным гетероароматическим радикалам или ароматическим гетероцикликам) представляет собой ароматическую гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких колец, из которых, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероарил представляет собой ароматическую гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух колец, 35 из которых, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно гетероарил выбирают из фурана, бензофурана, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиридина, пиримидина, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, 40 бензотиазола, индола, бензотиазола, карбазола, хиназолина, тиазола, имидазола, пиразола, оксазола, тиофена и бензимидазола;

45 - неароматический гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо (причем это (или эти) кольцо (кольца) не является (являются) ароматическим(и)) содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно неароматический гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух колец, из которых одно или оба кольца (причем это(и) одно или два кольца тогда не является(ются) ароматическим(и)) содержит(ат) в кольце один или несколько гетероатомов из группы,

состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно неароматический гетероциклик выбирают из оксазепама, пирролидина, пиперидина, пиперазина, индена, 2,3-дигидроиндена (индана), тетрагидропирана, морфолина, индолина, оксопирролидина, бензодиоксана; в особенности неароматический гетероциклик представляет собой 5 бензодиоксан, морфолин, тетрагидропиран, пиперидин, оксопирролидин и пирролидин.

В контексте настоящего изобретения, гетероциклик предпочтительно определяют как гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы.

10 Предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы.

Предпочтительные примеры гетероциклических соединений включают в себя оксазепан, пирролидин,

15 имидазол, оксимиазол, тетразол, пиридин, пиримидин, пиперидин, пиперазин, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, бензимиазол, индазол, бензодиазол, тиазол, бензотиазол, тетрагидропиран, морфолин, индолин, фуран, триазол, изоксазол, пиразол, тиофен, бензотиофен, пиррол, пиразин, пирроло[2,3b]пиридин, хинолин, изохинолин, фталазин, 20 бензо-1,2,5-тиадиазол, индол, бензотриазол, бензоксазол оксопирролидин, пиримидин, бензодиоксолан, бензодиоксан, карбазол и хиназолин; в особенности гетероциклик представляет собой пиридин, пиразин, индазол, бензодиоксан, тиазол, бензотиазол, морфолин, тетрагидропиран, пиразол, имидазол, пиперидин, тиофен, индол, 25 бензимиазол, пирроло[2,3b]пиридин, бензоксазол, оксопирролидин, пиримидин, оксазепан и пирролидин.

25 В контексте настоящего изобретения, под оксопирролидином понимают пирролидин-2-он.

Применительно к арилу (включая алкиларил), циклоалкилу (включая алкилциклоалкил) или гетероцикликлу (включая алкилгетероциклик), если не указано иное, то под «замещенным» понимают «замещение» кольцевой системы арила или 30 алкиларила, циклоалкила или алкилциклоалкила, гетероциклила или алкилгетероциклила OH, SH, =O, галогеном (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, где R_x и R_y независимо представляют собой либо H, либо насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкил; насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный C₁₋₆-алкил; насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный -O-C₁₋₆-алкил (алкокси); насыщенный или 35 ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный -S-C₁₋₆-алкил; насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную, замещенную или незамещенную, ненасыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную, замещенную или незамещенную -C(O)-C₁₋₆-алкильную группу; насыщенную или 40 ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную, замещенную или незамещенную -C(O)-O-C₁₋₆-алкильную группу; замещенный или незамещенный арил или алкиларил; замещенный или незамещенный циклоалкил или алкилциклоалкил; замещенный или незамещенный гетероциклик или алкилгетероциклик.

45 В контексте настоящего изобретения, применительно к арилу (включая алкиларил), под «замещенным» наиболее предпочтительно понимают любой арил (включая алкиларил), замещенный одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂,

-SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br).

В контексте настоящего изобретения, применительно к циклоалкилу (включая алкилциклоалкил) или гетероцикликлу (включая алкилгетероцикликл), под «замещенным» наиболее предпочтительно понимают любой циклоалкил или гетероцикликл, замещенный одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br).

Термин «уходящая группа» обозначает молекулярный фрагмент, который уходит с парой электронов при гетеролитическом расщеплении связи. Уходящие группы могут быть анионами или нейтральными молекулами. Общеизвестными анионными уходящими группами являются галогениды, такие как Cl-, Br- и I-, и сульфонатные сложные эфиры, такие как тозилат (TsO-).

Под термином «соль» понимают любую форму активного соединения, используемого согласно настоящему изобретению, в которой оно принимает ионную форму, или заряжено и соединено с противоионом (катионом или анионом), или находится в растворе. Под этим также понимают комплексы активного соединения с другими молекулами и ионами, в частности, комплексы, которые сформированы посредством ионных взаимодействий. В контексте настоящего изобретения, термин «физиологически приемлемая соль» означает любую соль, которая физиологически переносима (большей частью означая, что является нетоксичной, в особенности, не обусловленной противоионом) при соответствующем использовании для лечения, в особенности при использовании или применении в отношении людей и/или млекопитающих.

Указанные физиологически приемлемые соли могут быть образованы с катионами или основаниями, и в контексте настоящего изобретения под ними понимают соли, по меньшей мере, одного из соединений, используемых согласно настоящему изобретению в виде аниона (обычно, (депротонированная) кислота), по меньшей мере, с одним катионом, предпочтительно неорганическим, который является физиологически переносимым (в особенности при использовании в отношении людей и/или млекопитающих). Особенno предпочтительными являются соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, а также соли NH₄, но в особенности моно- или динатриевые, моно- или дикалиевые, магниевые или кальциевые соли. Физиологически приемлемые соли также могут быть образованы с анионами или кислотами, и в контексте настоящего изобретения под ним понимают, по меньшей мере, одно из соединений, используемых согласно настоящему изобретению в виде катиона, по меньшей мере, с одним анионом, который является физиологически переносимым (в особенности при использовании в отношении людей и/или млекопитающих). В частности, в контексте настоящего изобретения под ними понимают соль, образованную с физиологически переносимой кислотой, другими словами, соли конкретного активного соединения с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физиологически переносимыми (в особенности при использовании в отношении людей и/или млекопитающих). Примеры физиологически переносимых солей конкретных кислот представляют собой соли: соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, миндальной

кислоты, фумаровой кислоты, молочной кислоты или лимонной кислоты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в кристаллической форме или в форме свободных соединений, например, свободного основания или кислоты.

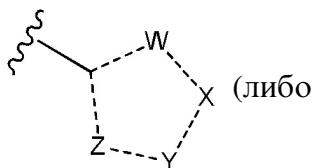
- 5 Подразумевается, что любое соединение, которое представляет собой сольват соединения согласно настоящему изобретению, такого как определенное выше соединение в соответствии с общей формулой I, также охватывается объемом настоящего изобретения. Способы сольватации, как правило, известны из области техники. Подходящими сольватами являются фармацевтически приемлемые сольваты.
- 10 Подразумевается, что термин «сольват» согласно настоящему изобретению обозначает любую форму активного соединения согласно настоящему изобретению, в которой это соединение соединено при помощи нековалентного связывания с другой молекулой (наиболее часто, с полярным растворителем). Особенно предпочтительные примеры включают в себя гидраты и алкоголяты, такие как метаноляты или этаноляты.
- 15 Подразумевается, что любое соединение, которое является пролекарством соединения согласно настоящему изобретению, такого как определенное выше соединение в соответствии с общей формулой I, также охватывается объемом настоящего изобретения. Термин «пролекарство» используется в его самом широком смысле и охватывает те производные, которые преобразуются *in vivo* в соединения согласно настоящему изобретению. Такие производные будут хорошо известны специалистам настоящей области техники и, в зависимости от присутствующих в молекуле функциональных групп, включают в себя без ограничения следующие производные соединений согласно настоящему изобретению: сложные эфиры, сложные эфиры аминокислот, сложные эфиры фосфатов, сложные эфиры сульфонатов солей металлов, карбаматы и амиды.
- 20 25 Примеры хорошо известных способов получения пролекарства данного действующего соединения известны специалистам в данной области техники и могут быть найдены, например, в Krogsgaard-Larsen et al. «Textbook of Drug design and Discovery» Taylor & Francis (April 2002).

Если не указано иное, то подразумевается, что соединения согласно настоящему изобретению также включают в себя соединения, которые отличаются лишь присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, в рамках объема настоящего изобретения находятся соединения со структурами согласно настоящему изобретению, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, или азота ^{15}N -обогащенным азотом.

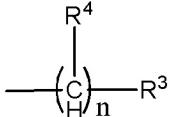
Соединения формулы (I), а также соли или сольваты соединений, предпочтительно находятся в фармацевтически приемлемой или по существу чистой форме. Под фармацевтически приемлемой формой подразумеваются, среди прочего, наличие фармацевтически приемлемого уровня чистоты, за исключением нормальных 40 фармацевтических добавок, таких как разбавители и носители, и отсутствие вещества, считающегося токсичным в нормальных уровнях дозировки. Уровни чистоты для лекарственного вещества предпочтительно составляют выше 50%, более предпочтительно выше 70%, наиболее предпочтительно выше 90%. Согласно 45 предпочтительному варианту осуществления, для соединения формулы (I) или его солей уровень чистоты составляет выше 95%. Это также относится к его сольватам или пролекарствам.

Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно

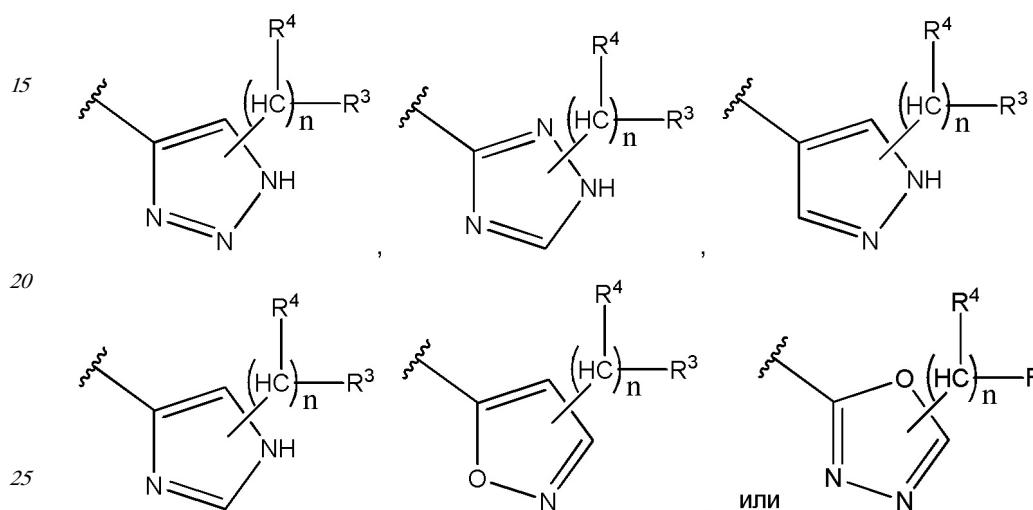
настоящему изобретению в соответствии с общей формулой I,



5

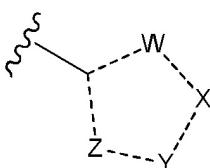
будучи замещенным  по одному из W, X, Y или Z, либо будучи

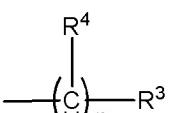
10 конденсированным по W и X с дополнительной кольцевой системой с получением 5-членного гетероциклического кольца, сформированного W-X-Y-Z, либо будучи в остальных случаях незамещенным) выбирают из



Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, в соединении

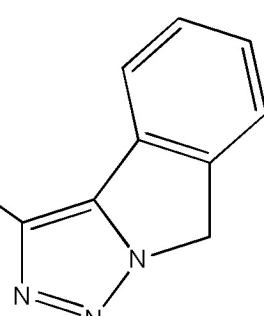
30 согласно настоящему изобретению в соответствии с общей формулой I,



35 также может формировать с заместителем  следующую незамещенную

40

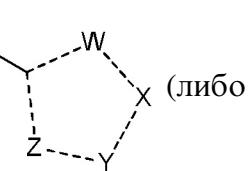
кольцевую систему:



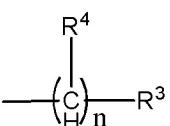
45

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно

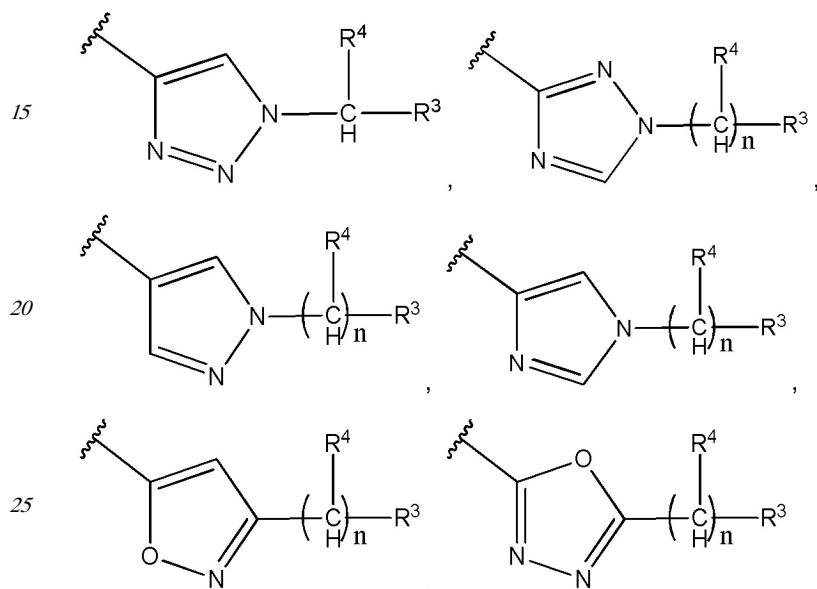
настоящему изобретению в соответствии с общей формулой I,



5

будучи замещенным  по одному из W, X, Y или Z, либо будучи

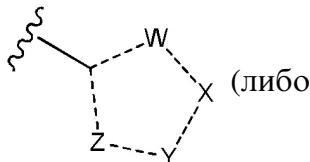
10 конденсированным по W и X с дополнительной кольцевой системой с получением 5-членного гетероциклического кольца, сформированного W-X-Y-Z, либо будучи в остальных случаях незамещенным) выбирают из



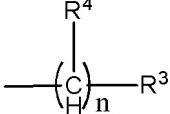
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно

30

настоящему изобретению в соответствии с общей формулой I,



35

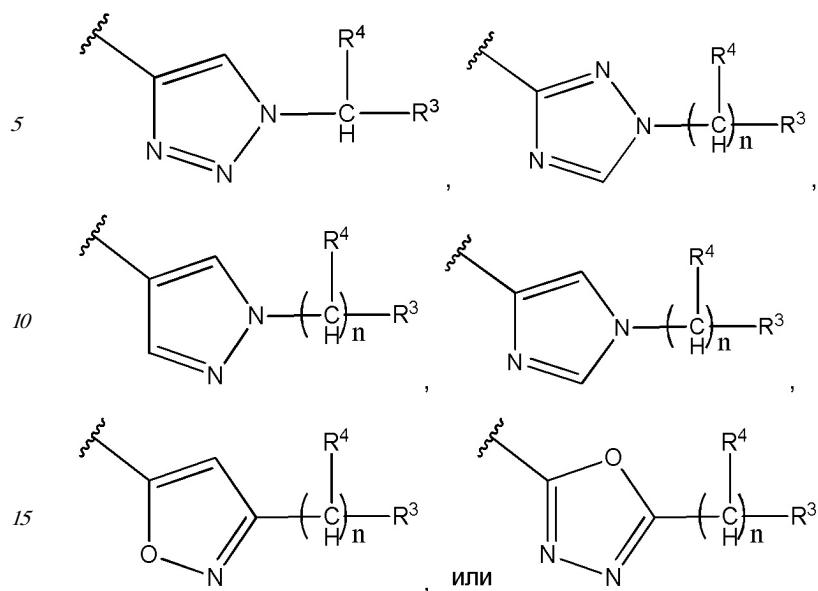
будучи замещенным  по одному из W, X, Y или Z, либо будучи

конденсированным по W и X с дополнительной кольцевой системой с получением 5-членного гетероциклического кольца, сформированного W-X-Y-Z, либо будучи в

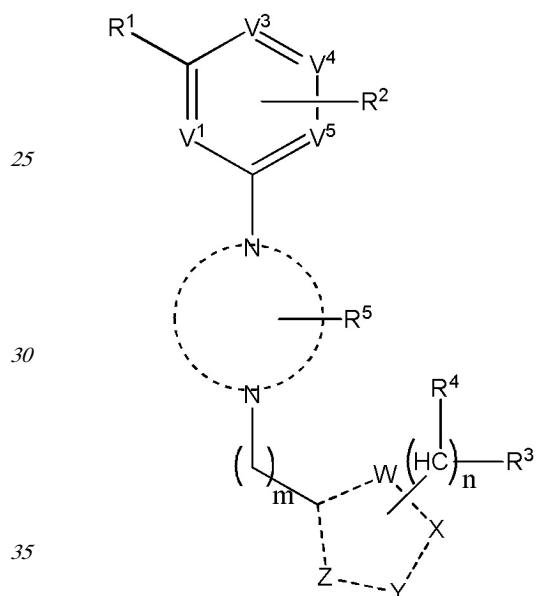
40

45

остальных случаях незамещенным) выбирают из



Согласно дополнительному предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общей формулой I, соединение 20 представляет собой соединение в соответствии с формулой II



(II)

где

40 m равно 1 или 2;

n равно 0 или 1;

один из V^1 , V^3 , V^4 и V^5 выбирают из азота или углерода, тогда как другие представляют собой углерод;

45 R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$,

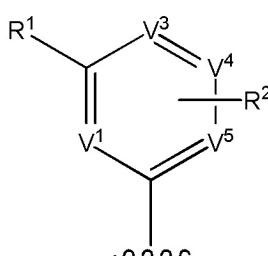
$-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

5 R^2 представляет собой водород, галоген (F, Cl, I, Br), $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

или

10 R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо,

15 конденсированное с кольцом



остова формулы II, которое может

быть конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой;

20 R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик; и

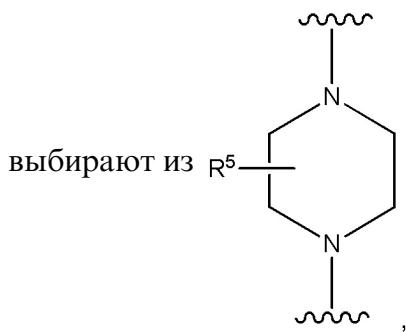
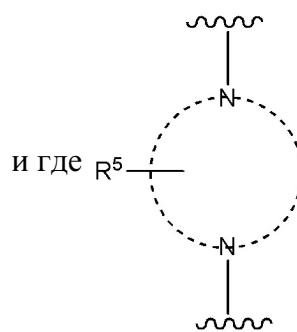
25 R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

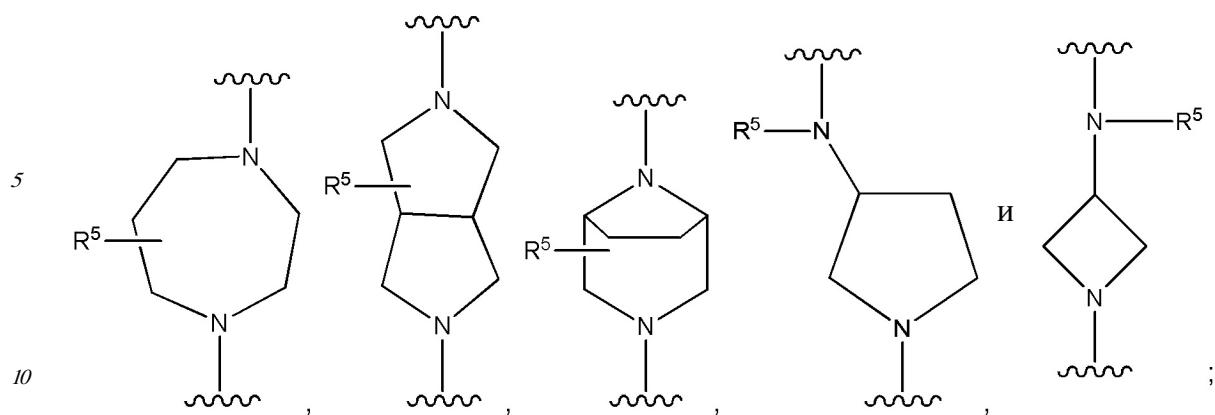
R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 ;

30 R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероциклизом, или R^6 , R^7 или R^8 вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота могут формировать циклоалкильное или

35 гетероциклическое 4-7-членное кольцо;

и где W , X , Y и Z выбирают из углерода, азота или кислорода, причем $W-X-Y-Z$ формируют вместе с соединяющим атомом углерода, который соединен с остовом молекулы, 5-членное гетероциклическое кольцо;



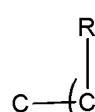


необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли или соответствующего сольваты.

15 Согласно одному варианту осуществления, применяется одно или несколько из следующих условий:

при применении следующих условий:

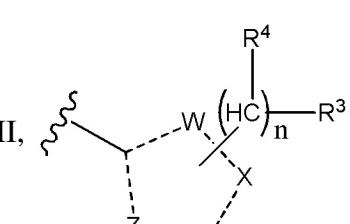
- при условии, что если V^1, V^3, V^4 и V^5 представляют собой углерод, и любой из $W, 20$

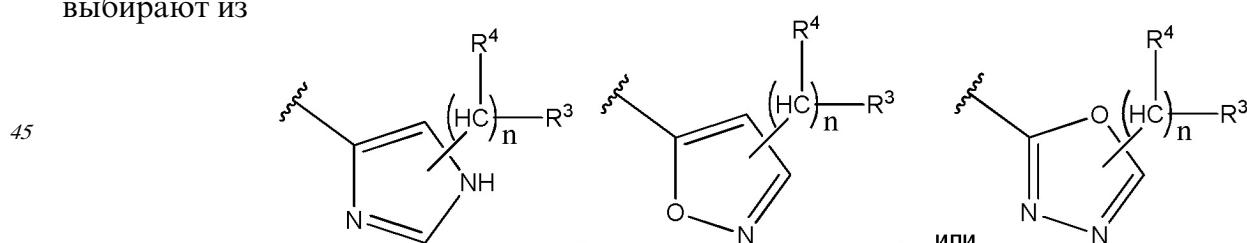
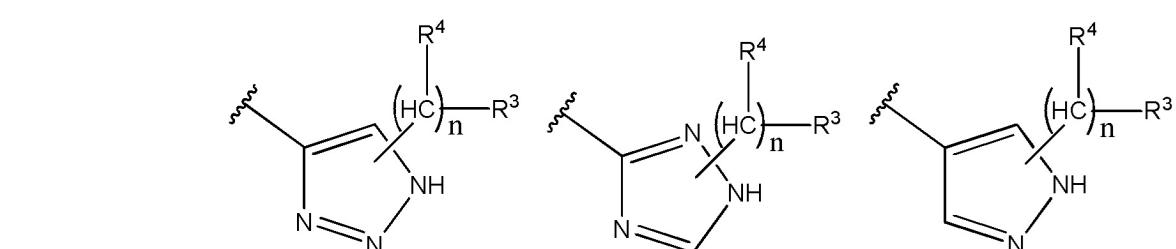
X, Y или Z представляет собой  , то R^1 не может представлять собой $-OCH_3$;

и/или

25 - при условии, что если V^1, V^3, V^4 и V^5 представляют собой углерод, n равно 0, и R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$, то R^1 не может представлять собой $-NH_2$.

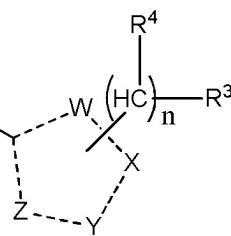
Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно

30 настоящему изобретению в соответствии с общей формулой II, 

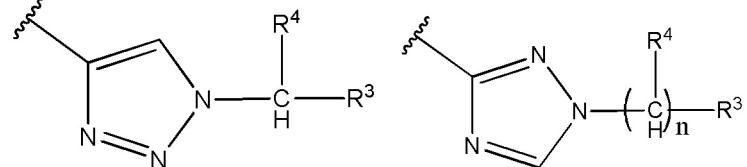


Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно

5 настоящему изобретению в соответствии с общей формулой II,

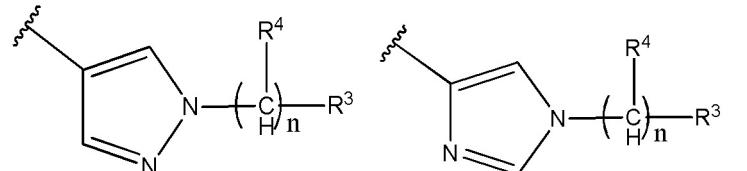


10

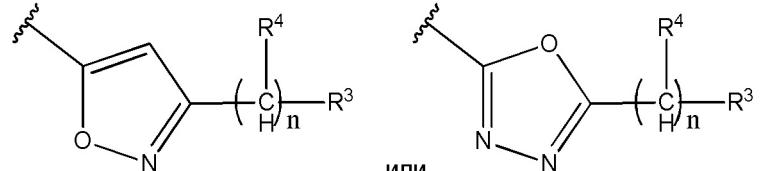


15

выбирают из



20

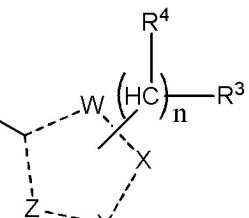


или

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, в соединении

25

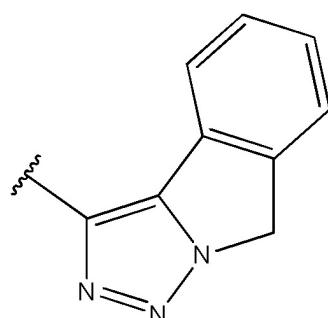
согласно настоящему изобретению в соответствии с формулой II,



30

также может формировать следующую незамещенную кольцевую систему

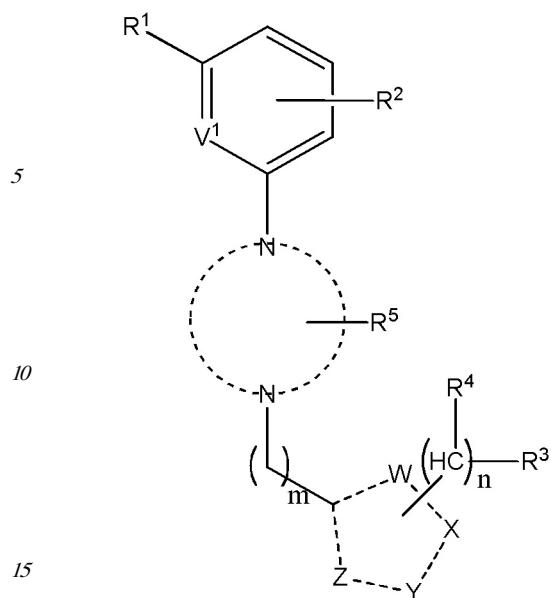
35



40

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I или II, соединение представляет собой соединение в соответствии с формулой III

45



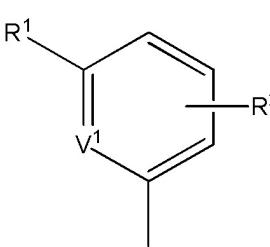
(III)

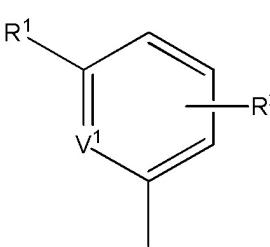
где

20 m равно 1 или 2; n равно 0 или 1; V^1 выбирают из азота или углерода;25 R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;30 R^2 представляет собой водород, галоген (F, Cl, I, Br), $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

или

35 R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо,

40 

конденсированное с кольцом 

остова формулы III, которое может

45 быть конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой;

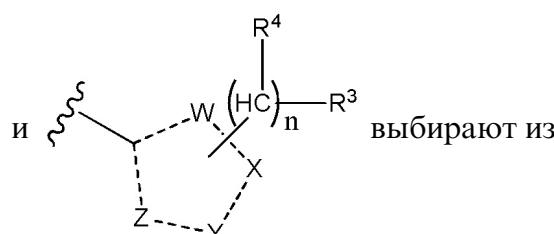
R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, $CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

5 R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

5 R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 ;

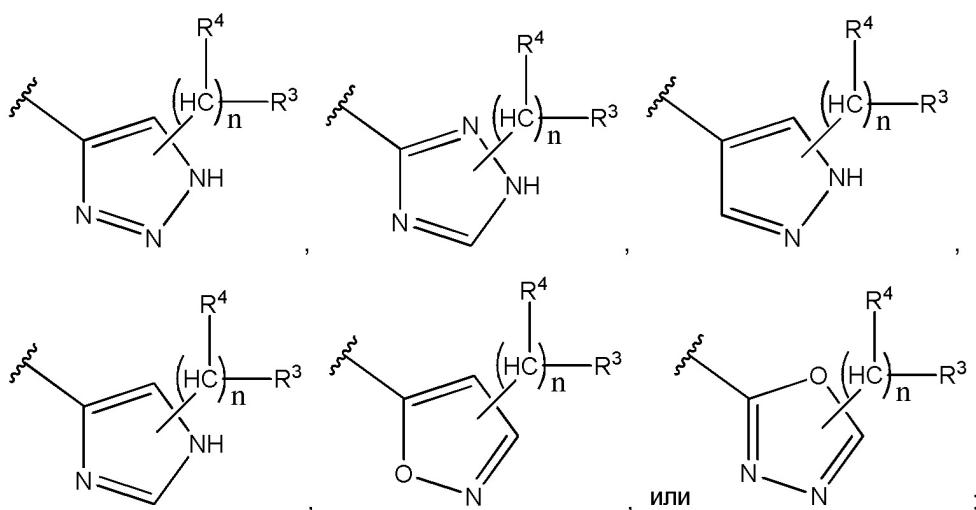
10 R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо;

15



выбирают из

20



25

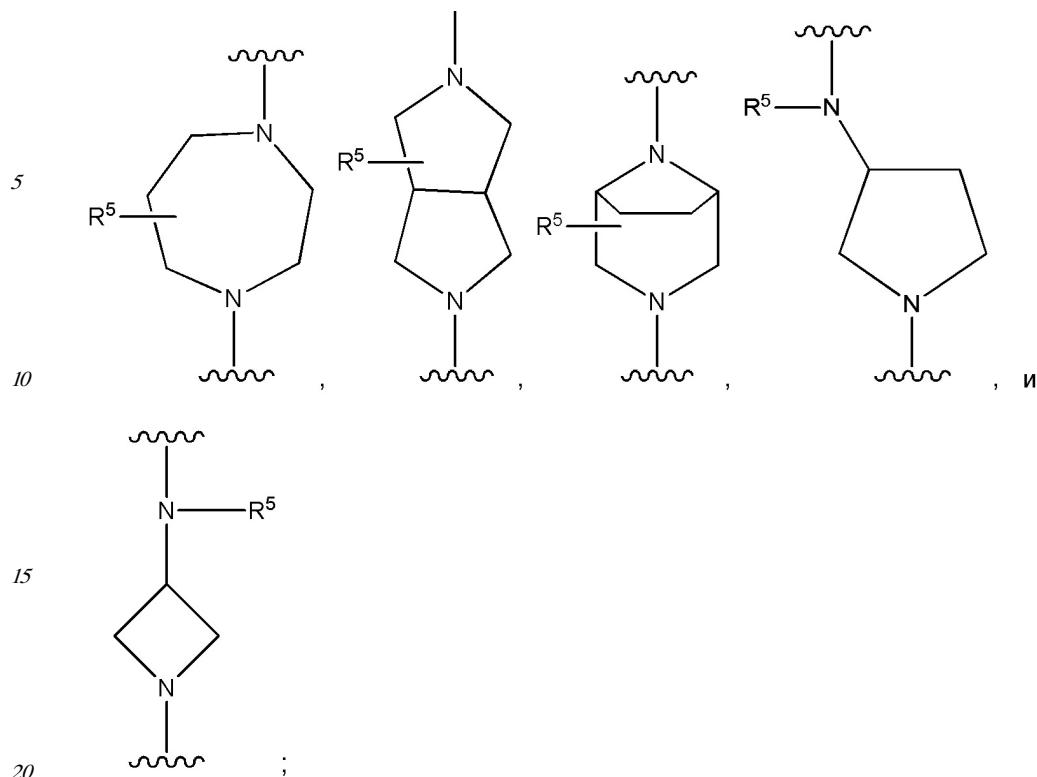
30

35

40

45





необходимо в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли или соответствующего сольватата.

25 Согласно одному варианту осуществления, применяется одно или несколько из следующих условий:

30 - при условии, что если V^1 представляет собой углерод, и 

35 представляет собой 

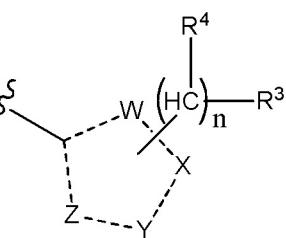
40 и R^3 представляет собой $-CH_3$ или C_2H_5 , то R^1 не может представлять собой OC_2H_5 ;
и/или

- при условии, что если V^1 представляет собой углерод, n равно 0, и R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$, то R^1 не может представлять собой $-NH_2$.

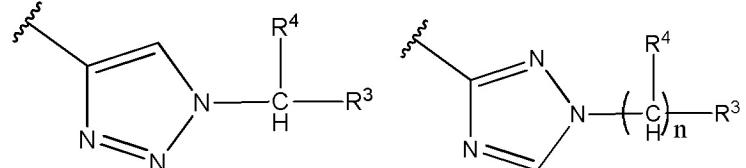
45 Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно

настоящему изобретению в соответствии с общей формулой III,

5

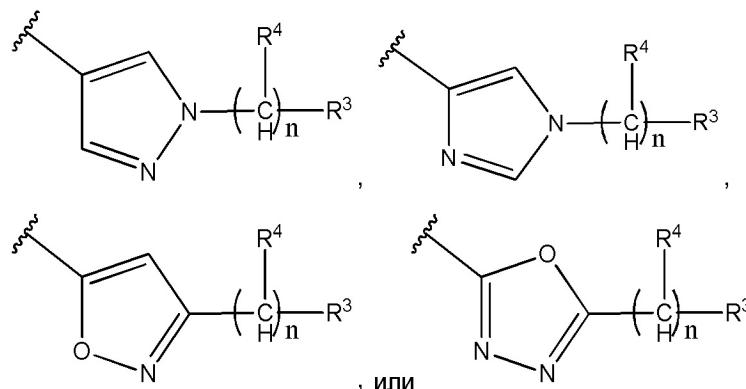


10

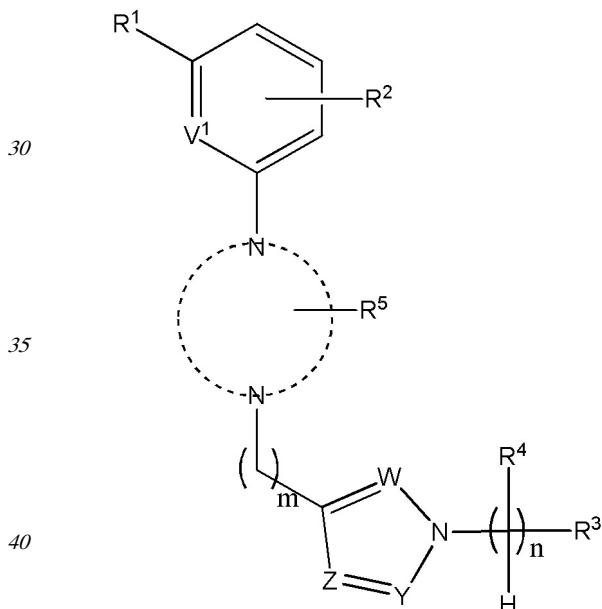


15 выбирают из

20



Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I или II, соединение 25 представляет собой соединение в соответствии с формулой IV



(IV)

45 где

m равно 1 или 2;

n равно 0 или 1;

V1 выбирают из азота или углерода;

R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

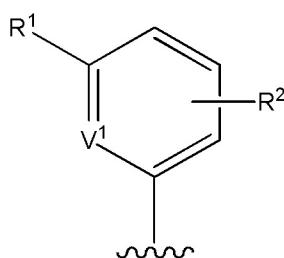
R^2 представляет собой водород, галоген (F, Cl, I, Br), $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

или

R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо,

15

конденсированное с кольцом



остова формулы IV, которое может

20

быть конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой;

25

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, $CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

30

R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 ;

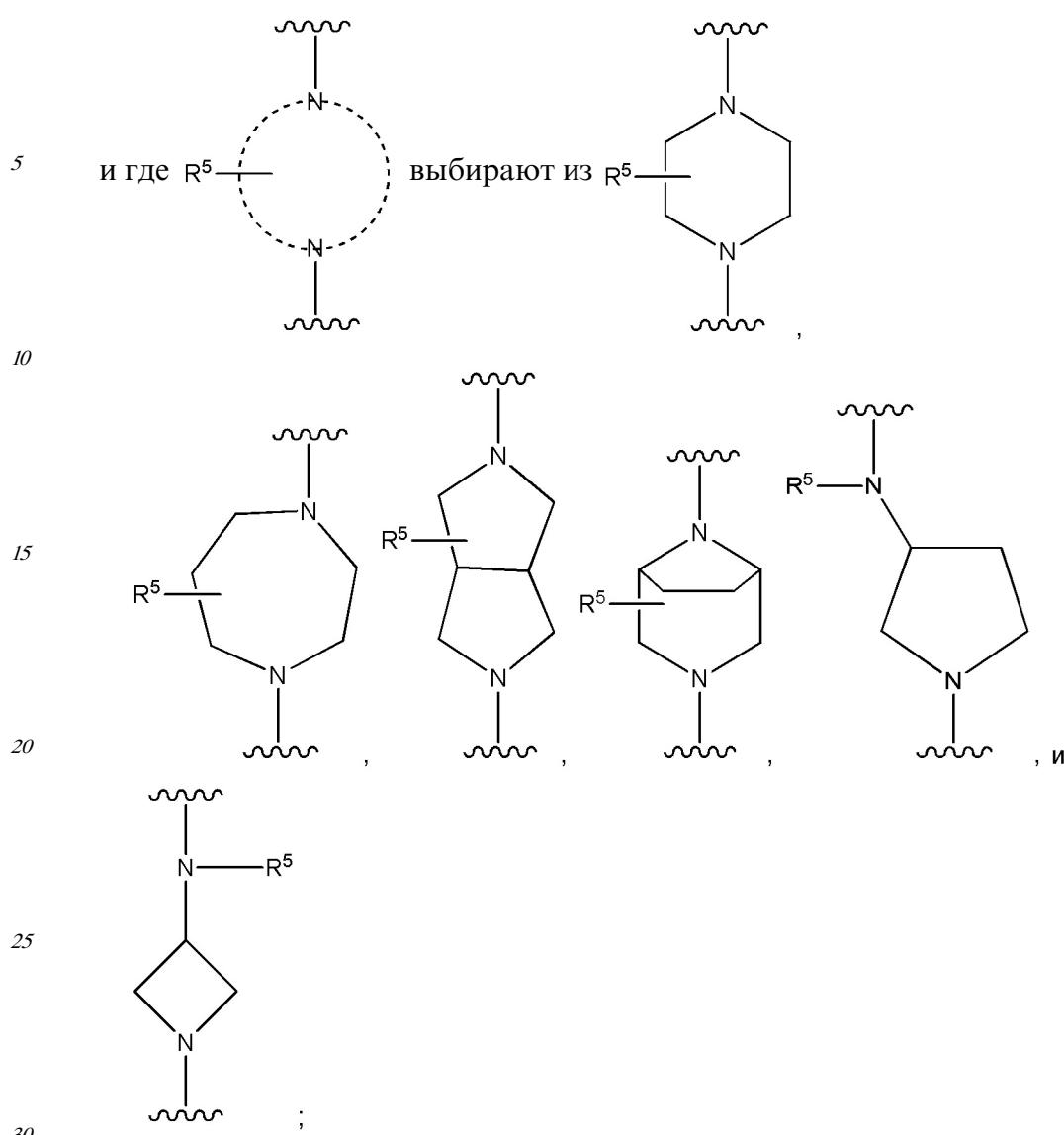
35

R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо;

40

и W , Y и Z независимо друг от друга выбирают из N или CH, причем только 1 или 2 из них представляют собой CH;

45

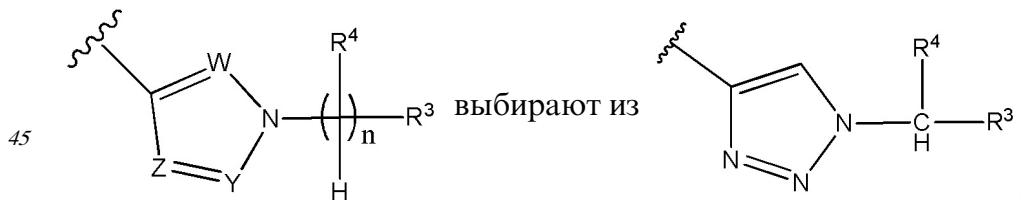


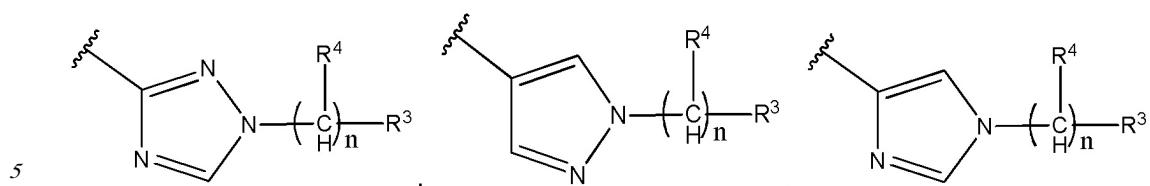
необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли или соответствующего сольвата.

35 Согласно одному варианту осуществления, применяется следующее условие:

- при условии, что если V^1 представляет собой углерод, 2 из W , Y и Z представляют собой CH , и n равно 0, и R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$, то R^1 не может представлять собой $-NH_2$.

40 Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с представленной выше общей формулой IV,



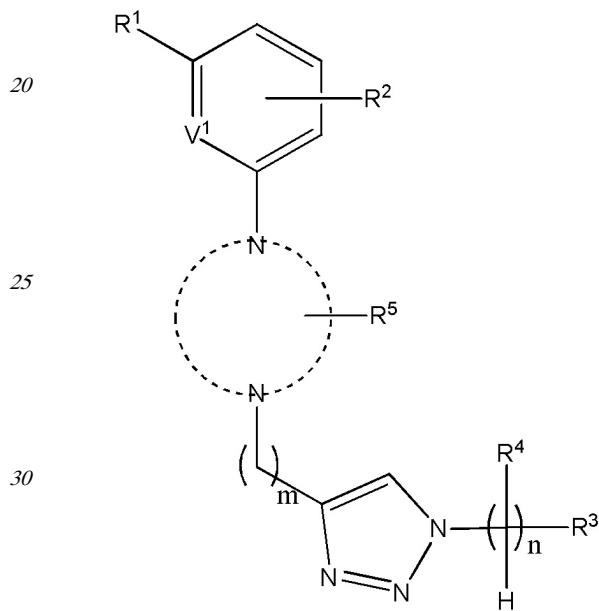


Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с представленной выше общей формулой IV, соединение представляет собой соединения в соответствии с общей формулой IV, где

10 R^3 представляет собой CONR^6R^7 , замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик,

предпочтительно R^3 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик.

15 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I или II, соединение представляет собой соединения в соответствии с формулой V



35 (V)

где

40 m равно 1 или 2;

n равно 0 или 1;

V^1 выбирают из азота или углерода;

45 R^1 представляет собой гидроксил, $-\text{NR}^6R^7$, $-\text{NR}^6\text{S(O)}_2R^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7R^8$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^6R^7$, $-\text{CONR}^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

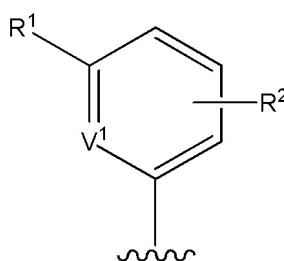
R^2 представляет собой водород, галоген (F, Cl, I, Br), $-\text{NR}^6R^7$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

или

R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо,

5

конденсированное с кольцом



остова формулы V, которое может

10

быть конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой;

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, $CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

20

R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 ;

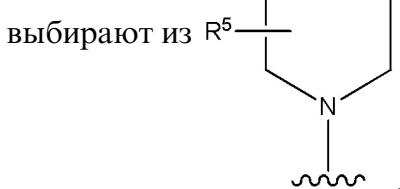
R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо;

35

и где R^5 —

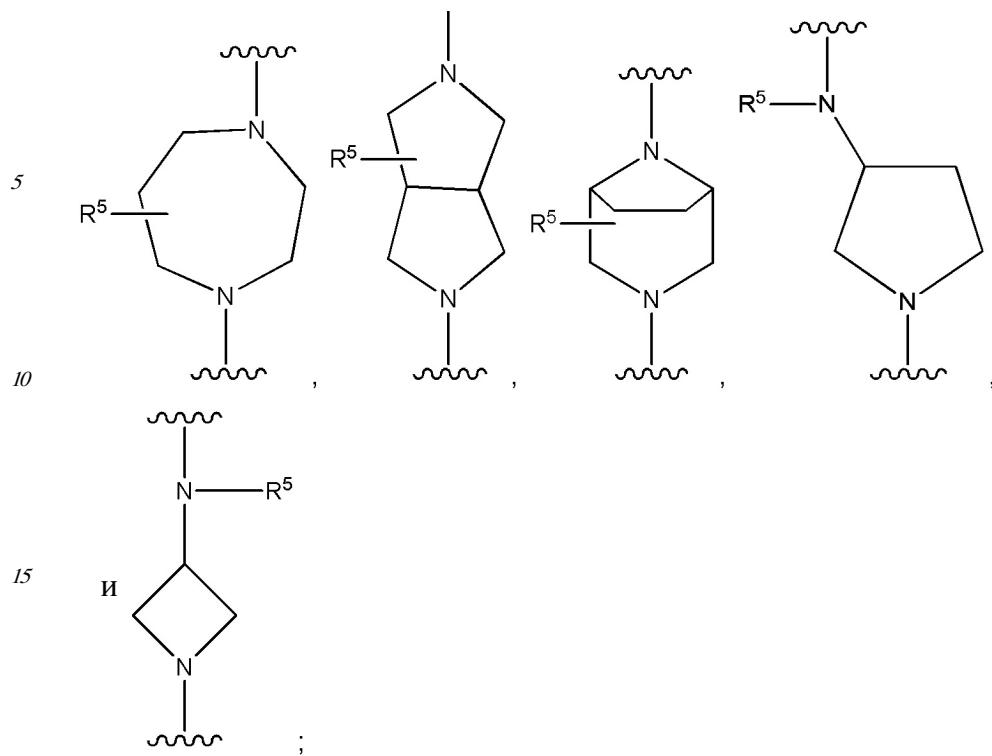


выбирают из



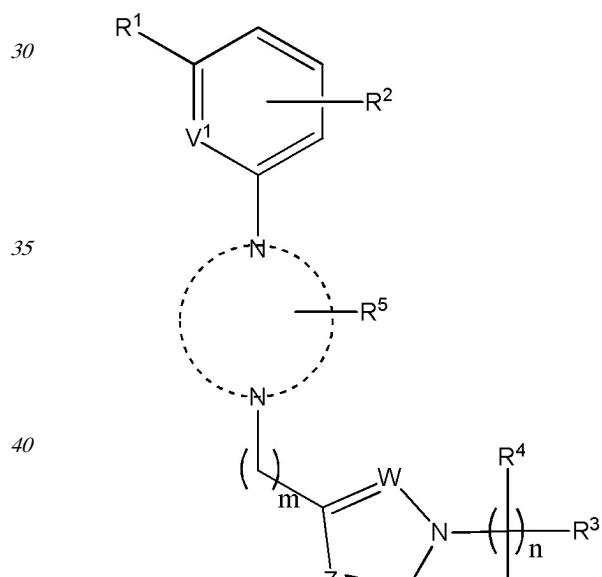
40

45



необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли или соответствующего сольвата.

25 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I или II, соединение представляет собой соединения в соответствии с формулой IV (с предпочтительными заместителями)



(IV)

где

m равно 1 или 2;

п равно 0 или 1;

V^1 выбирают из азота или углерода;

R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$,

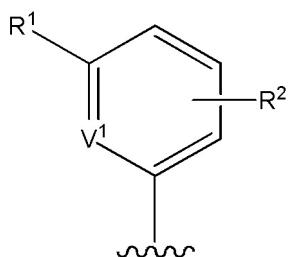
⁵ $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

¹⁰ R^2 представляет собой водород, галоген, $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

или

R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо,

¹⁵

конденсированное с кольцом  остова формулы IV, которое может

²⁰

быть конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой;

²⁵ где упомянутый арил в R^1 и/или в R^2 , или упомянутое кольцо, сформированное R^1 и R^2 , или конденсированное с ним кольцо, будучи замещенным арилом, замещен(о) одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

³⁵ где упомянутый гетероциклик в R^1 и/или упомянутый гетероциклик или циклоалкил в R^2 , или упомянутое кольцо, сформированное R^1 и R^2 , или конденсированное с ним кольцо, будучи замещенным гетероцикликом или циклоалкилом, замещен(о) одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

⁴⁰ где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^2 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

⁴⁵ R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, $CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

⁵ R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

¹⁰ где упомянутый арил в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным арилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

¹⁵ где упомянутый гетероциклик или циклоалкил в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным гетероцикликом или циклоалкилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

²⁰ где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^3 и/или в R^4 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH₃;

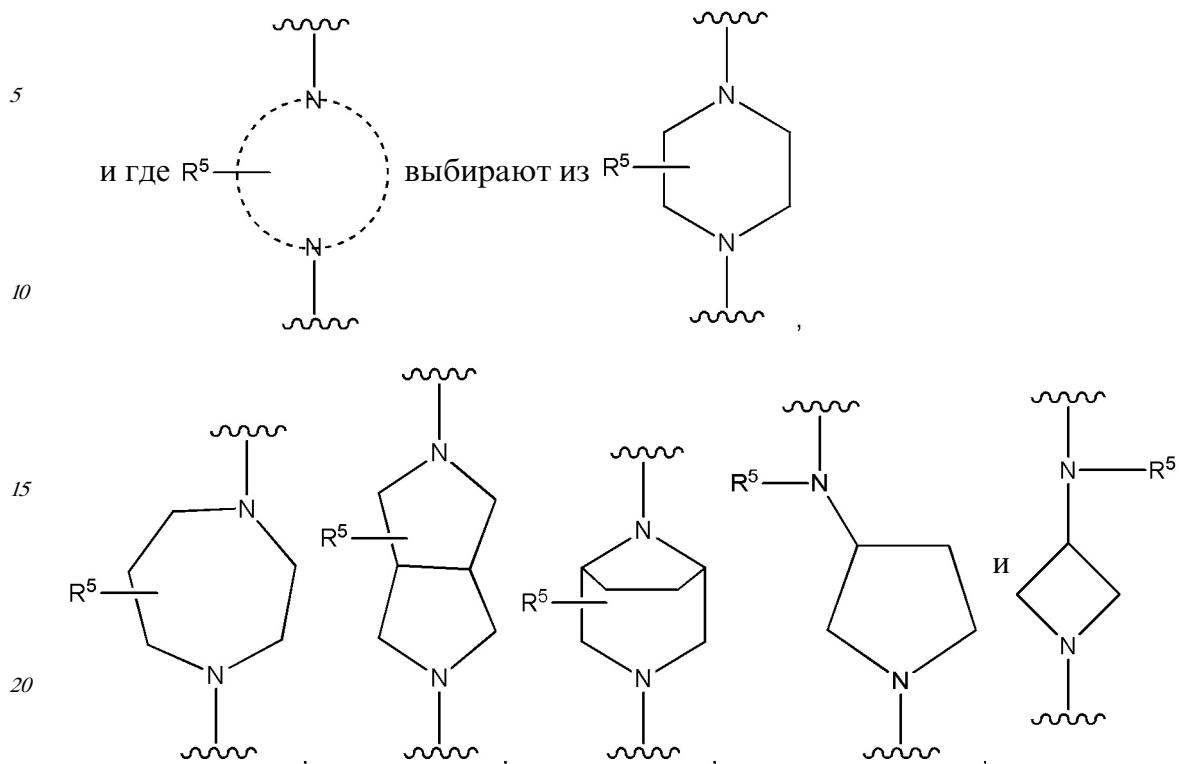
²⁵ R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их ³⁰ соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо;

³⁵ где упомянутый арил в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным арилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

⁴⁰ где упомянутый гетероциклик или циклоалкил в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным гетероцикликом или циклоалкилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

⁴⁵ где упомянутый алкил, алкенил или алкинил в R^6 , в R^7 и/или в R^8 , будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, NH₂, SH или OH, -C(O)OH или -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

и W, Y и Z независимо друг от друга выбирают из N или CH, причем только 1 или 2 из них представляют собой CH;



необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из 25 стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли или соответствующего сольваты; при применении следующего условия:

30 - при условии, что если V^1 представляет собой углерод, 2 из W, Y и Z представляют собой CH, n равно 0, и R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$, то R^1 не может представлять собой $-NH_2$.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общей формулой V, соединение выбирают из

- 35 - N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- 3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- 3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- 45 - 3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- N-(3-((1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

этансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)

5 метансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2

(1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

10 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)

15 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- 1,1,1-трифтор-N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

20 - N-(3-(4-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

циклогептансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

25 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(4-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1R,5S)-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)метансульфонамида,

30 - N-(3-(4-((2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

35 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

40 - N-(3-(4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2

(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- 3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилина,

45 - N-трет-бутил-3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

бензолсульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

метансульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - 5 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропионамида,
 - N-(6-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-10 2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(2,6-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-15 2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)
 - 20 циклогексансульфонамида,
 - N-(5-хлор-6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - 25 - N-(6-(5-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(5-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)
 - 30 пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - 35 - N-(6-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(5-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]
 - 40 пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и
 - N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида;
- необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из
- 45 стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего сольватса.

Согласно другому крайне предпочтительному варианту осуществления соединения

согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

5 - N-(6-((1-((5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

10 метансульфонамида,

- 3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- 3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- 3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- N-(3-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

15 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

этансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2

(1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

25 метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

30 - N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

35 циклопропансульфонамида,

- N-(3-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(4-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

40 - N-(3-((1R,5S)-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-

8-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)

45 метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

5 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-трет-бутил-3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

бензолсульфонамида,

10 - N-(6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил) метансульфонамида,

- N-(6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-

15 ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогропансульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропионамида,

20 - N-(6-((4-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(2,6-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

25 2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

30 - N-(6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил) циклогропансульфонамида,

- N-(5-хлор-6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-

ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2

35 (1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((5-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((5-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

40 - N-(6-((4-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил) пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-5-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

45 пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-

2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и

N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

5 пропан-2-сульфонамида;

необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего

10 сольвата.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-

15 сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- 3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- N-(3-((1-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

20 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)этансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,

25 - N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

30 метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

35 - N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

40 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

45 - N-(3-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамида,
- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 5 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(6-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-10 2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-15 2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(5-хлор-6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-20 ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 25 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-(5-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и
- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)30 пропан-2-сульфонамида,
- 35 необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего сольвата.
- Согласно другому крайне предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из
- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-40 сульфонамида,
- N-(3-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,
- 45 - N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,
- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида, и
- 5 - N-(6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида;

необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом 10 соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего сольвата.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

- 15 R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где
- 20 арил выбирают из фенила, нафтила или антрацена; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;
- 25 и/или гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы;
- 30 более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксадиазола, тетразола, пиридина, пиридинина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана, 35 бензодиоксана, карбазола и хиназолина;

и/или

- наиболее предпочтительно R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил, такой как фенил, и замещенный или незамещенный гетероциклик, такой как имидазол;

и/или

- 45 R^2 представляет собой водород, галоген (F, Cl, I, Br), $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где

арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой

фенил;

и/или

гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере,

5 одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или

ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы;

10 более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пириимида, пиперицидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотиазола, бензодиоксолана,

15 бензодиоксана, карбазола и хиназолина;

и/или

алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой

20 как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил;

и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил

25 представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин,

30 бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин;

и/или

циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил

35 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

и/или

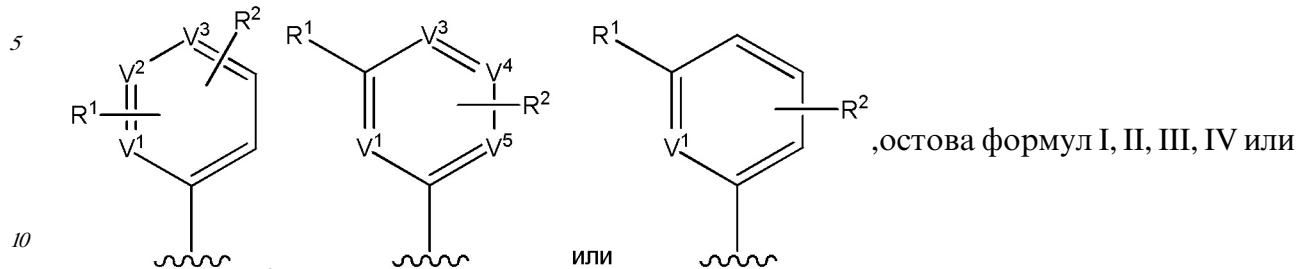
галоген представляет собой любой из фтора, хлора, йода или брома; предпочтительно галоген представляет собой хлор или фтор;

и/или

40 наиболее предпочтительно R^2 выбирают из водорода, галогена, такого как фтор, или C_{1-4} алкила, такого как CH_3 или CF_3 ;

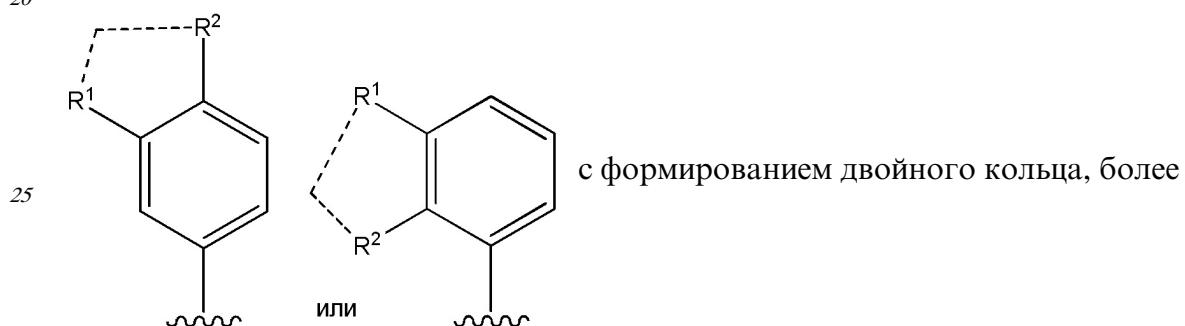
и/или

R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенное кольцо, конденсированное с кольцом



V, соответственно, которое может быть конденсировано с дополнительной незамещенной или замещенной кольцевой системой, где

15 кольцо является или незамещенным, или замещенным одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br); предпочтительно кольцо, сформированное V¹, V², V³, V⁴ и V⁵, которые все 20 представляют собой атомы углерода, конденсировано с фенильным кольцом на оставе



30 предпочитительно с формированием гетероциклического двойного кольца; наиболее предпочитительно гетероциклическое двойное кольцо, сформированное R¹ и R² и оставом, выбирают из бензоимидазола, индазола, индолина и бензотиазола, незамещенного или замещенного одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN, или C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

35 и/или

40 R³ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, CONR⁶R⁷, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где

45 арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей

из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы;

5 более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пириимида, пиперицидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана,

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900

и/или

алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил, или R^3 не представляет собой алкил;

и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, **пентин или гексин**;

и/или

циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в особенности циклопентил или циклогексил;

и/или

предпочтительно R^3 не представляет собой алкил;

и/или

наиболее предпочтительно R^3 выбирают из замещенного или незамещенного алкила, такого как пропил или бутил, $CONR^6R^7$, такого как диэтилацетамид, из замещенного или незамещенного циклоалкила, такого как циклопентил или циклогексил, или из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, или из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден,

бензофуран, пиrimидин,

или наиболее предпочтительно R^3 выбирают из замещенного или незамещенного циклоалкила, такого как циклопентил или циклогексил, или из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, или из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиrimидин;

и/или

R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклил, где

арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

гетероциклил представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклил представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно гетероциклил выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пиридина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана, бензодиоксана, карбазола и хиназолина; в особенности гетероциклил представляет собой пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиридин;

и/или

алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил;

и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин;

и/или

циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в особенности циклопентил или циклогексил;

и/или

10 наиболее предпочтительно R^4 выбирают из водорода или из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, такого как CH_3 или CH_2OH ;

и/или

15 R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 , или R^5 представляет собой только водород или CH_3 ;

и/или

20 R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо, где

25 арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

30 алкиларил представляет собой C_{1-4} -алкиларил; предпочтительно алкиларил представляет собой бензил;

и/или

35 гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, 40 пиридина, пиридинина, пиперицидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана, бензодиоксана, карбазола и хиназолина; в особенности гетероциклик представляет собой пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиридинин;

и/или

45 алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой

как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил;

и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен,

⁵ пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, **пентин или гексин**;

и/или

циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в особенности циклопентил или циклогексил;

и/или

²⁵ если R^6 , R^7 или R^8 формируют вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, то это кольцо является 5- или 6-членным, предпочтительно R^6 , R^7 или R^8 формируют насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, такое как насыщенный незамещенный

³⁰ циклогексил;

и/или

наиболее предпочтительно R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга выбирают из водорода, из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, пропил или бутил, из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пирролидин, или из замещенного или незамещенного алкиларила, такого как бензил, или R^6 и R^7 формируют вместе с их соединяющим атомом углерода циклоалкильное 5 или 6-членное кольцо, такое как циклогексил.

⁴⁰ Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$,

⁴⁵ $-SR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где

арил выбирают из фенила, нафтила или антрацена; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой

фенил;

и/или

гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере,

5 одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или

ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы;

10 более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пиримидина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана,

15 бензодиоксана, карбазола и хиназолина;

и/или

наиболее предпочтительно R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$,

$-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или

20 незамещенный арил, такой как фенил и замещенный или незамещенный гетероциклик, такой как имидазол.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V,

25 соединение представляет собой соединение, где R^2 представляет собой водород, галоген (F, Cl, I, Br), $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-OR^6$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где

30 арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного

35 или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или

ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пиримидина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина,

40 фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана, бензодиоксана, карбазола и хиназолина;

и/или

алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил,

гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил;

и/или

5 алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как 10 этилен, пропилен или бутилен;

и/или

15 алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин;

и/или

20 циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

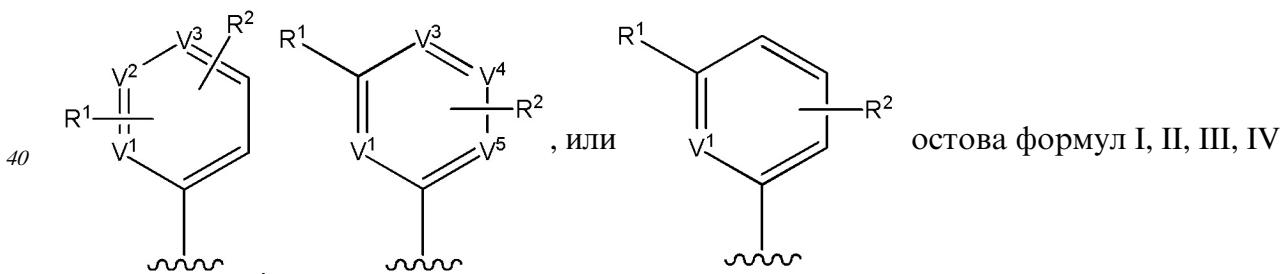
и/или

25 галоген представляет собой любой из фтора, хлора, йода или брома; предпочтительно галоген представляет собой хлор или фтор;

и/или

30 наиболее предпочтительно R^2 выбирают из водорода, галогена, такого как фтор, или C_{1-4} алкила, такого как CH_3 или CF_3 .

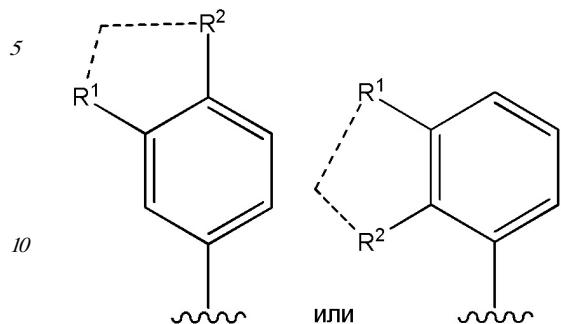
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где R^1 и R^2 связаны с соседними атомами в кольце и формируют вместе с этими атомами насыщенное или ненасыщенное, 35 замещенное или незамещенное кольцо, конденсированное с кольцом



или V, соответственно, которое может быть конденсировано с дополнительной 45 незамещенной или замещенной кольцевой системой, где

кольцо является или незамещенным, или замещенным одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или C₁₋₄алкила,

незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br); предпочтительно кольцо, сформированное V¹, V², V³, V⁴ и V⁵, которые все представляют собой атомы углерода, конденсировано с фенильным кольцом остова



с формированием двойного кольца, более

15 предпочтительно с формированием гетероциклического двойного кольца; наиболее предпочтительно гетероциклическое двойное кольцо, сформированное R¹ и R² с остовом, выбирают из бензоимидазола, индазола, индолина и бензотиазола, незамещенного или замещенного одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -OC₁₋₄алкил незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или 20 несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br).

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где R³ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, CONR⁶R⁷, замещенный или незамещенный циклоалкил, 25 замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где

арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, 40 пиридина, пиримидина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазин, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана, бензодиоксаны, 45 карбазола и хиназолина; в особенности гетероциклик представляет собой пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиримидин;

и/или

алкил представляет собой C₁₋₈алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил,

гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил, или R^3 не

5 представляет собой алкил;

и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или

10 гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или

гексин;

и/или

20 циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в

25 особенности циклопентил или циклогексил;

и/или

предпочтительно R^3 не представляет собой алкил;

и/или

30 наиболее предпочтительно R^3 выбирают из замещенного или незамещенного алкила, такого как пропил или бутил, $CONR^6R^7$, такого как диэтилацетамид, из замещенного или незамещенного циклоалкила, такого как циклопентил или циклогексил, или из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, или из замещенного или

35 незамещенного гетероциклила, такого как пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиридинин,

или наиболее предпочтительно R^3 выбирают из замещенного или незамещенного циклоалкила, такого как циклопентил или циклогексил, или из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, или из замещенного или незамещенного

40 гетероциклила, такого как пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиридинин.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V,

45 соединение представляет собой соединение, где R^4 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик, где

арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

5 гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или

10 ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пиримидина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола,

15 пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана, бензодиоксана, карбазола и хиназолина; в особенности гетероциклик представляет собой пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиримидин;

и/или

20 алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил;

25 и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как

30 этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин;

и/или

циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, 40 циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в особенности циклопентил или циклогексил;

и/или

наиболее предпочтительно R^4 выбирают из водорода или из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, такого как CH_3 или CH_2OH .

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 , или R^5 представляет собой только водород или CH_3 .

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми

друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом и замещенным или незамещенным гетероцикликом, или R^6 , R^7 или R^8 могут формировать вместе с их соответствующим соединяющим атомом

углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое 4-7-членное кольцо, где арил представляет собой фенил, нафтил или антрацен; предпочтительно арил представляет собой нафтил и фенил; более предпочтительно арил представляет собой фенил;

и/или

алкиларил представляет собой C_{1-4} -алкиларил; предпочтительно алкиларил представляет собой бензил;

и/или

гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или нескольких насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы; предпочтительно гетероциклик представляет собой гетероциклическую кольцевую систему из одного или двух насыщенных или ненасыщенных колец, из которых, по меньшей мере, одно кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов из группы, состоящей из азота, кислорода и/или серы;

более предпочтительно гетероциклик выбирают из имидазола, оксациазола, тетразола, пиридина, пиридинина, пиперидина, индена, 2,3-дигидроиндена, бензофурана, бензимидазола, индазола, бензотиазола, индолина, фурана, триазола, изоксазола, пиразола, тиофена, бензотиофена, пиррола, пиразина, хинолина, изохинолина, фталазина, бензо-1,2,5-тиадиазола, индола, бензотриазола, бензодиоксолана,

бензодиоксана, карбазола и хиназолина; в особенности гетероциклик представляет собой пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиридинин;

и/или

алкил представляет собой C_{1-8} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил или октил; предпочтительно алкил представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; более предпочтительно алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил;

и/или

алкенил представляет собой C_{2-10} -алкенил или C_{2-8} -алкенил, такой как этилен,

пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен или октилен; предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-6} -алкенил, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен или гексилен; более предпочтительно алкенил представляет собой C_{1-4} -алкенил, такой как этилен, пропилен или бутилен;

и/или

алкинил представляет собой C_{2-10} -алкинил или C_{2-8} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин, гексин, гептин или октин; предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-6} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, пентин или гексин; более предпочтительно алкинил представляет собой C_{2-4} -алкинил, такой как этин, пропин, бутин, **пентин или гексин**;

и/или

циклоалкил представляет собой C_{3-8} -циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил,

цикlopентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил; предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил; более предпочтительно циклоалкил представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, в особенности цикlopентил или циклогексил;

и/или

если R^6 , R^7 или R^8 формируют вместе с их соответствующим соединяющим атомом углерода или азота циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, то это кольцо

является 5- или 6-членным; предпочтительно R^6 , R^7 или R^8 формируют насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, такое как насыщенный незамещенный циклогексил;

и/или

наиболее предпочтительно R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга выбирают из водорода, из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, такого как метил, этил,

пропил или бутил, из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пирролидин, или из замещенного или незамещенного алкиларила, такого как бензил, или R^6 и R^7 формируют вместе с их соединяющим атомом углерода 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, такое как циклогексил.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

m равно 1 или 2;

n равно 0 или 1;

V^1 выбирают из азота или углерода;

R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероциклик;

R^2 представляет собой водород, галоген, такой как фтор, или C_{1-4} алкил, такой как CH_3 или CF_3 ; предпочтительно R^2 представляет собой водород;

или

R^1 и R^2 формируют с остовом гетероциклическое двойное кольцо, предпочтительно выбранное из бензоимидазола, индазола, индолина и бензотиазола, незамещенного или замещенного одним или несколькими из галогена (F, Cl, I, Br), $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $=O$,

-OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br), -CN или C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими из OH или галогена (F, Cl, I, Br);

5 R³ выбирают из замещенного или незамещенного циклоалкила, такого как циклопентил или циклогексил, или из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, или из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиримидин;

10 R⁴ представляет собой водород или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил, такой как CH₃ или CH₂OH;

R⁵ представляет собой водород, гидрокси или CH₃; предпочтительно R⁵ представляет собой водород;

15 R⁶, R⁷ и R⁸ независимо друг от друга выбирают из водорода, из замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил или бутил, из замещенного или незамещенного арила, такого как фенил, из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пирролидин, или из замещенного или незамещенного алкиларила, такого как бензил, или R⁶ и R⁷ формируют вместе с их 20 соединяющим атомом углерода 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, такое как циклогексил.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

25 m равно 1.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

n равно 0 или 1.

30 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

V¹ выбирают из азота и углерода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно 35 настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

R¹ представляет собой гидроксил, -NH₂, -NHS(O)₂-изопропил, -NHS(O)₂-метил, -NHS(O)₂-этил, -NHS(O)₂-циклогексил, -NHS(O)₂-CF₃, -S(O)₂NH-трет-бутил, NHC(O)-этил.

40 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

R² представляет собой водород.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно 45 настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

R³ выбирают из замещенного или незамещенного фенила и из замещенного или

незамещенного пиримидина.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

⁵ R⁴ представляет собой водород.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

¹⁰ R⁵ представляет собой водород.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

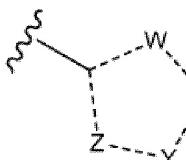
¹⁵ R⁶ представляет собой водород.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где

²⁰ R⁷ представляет собой водород, замещенный или незамещенный метил, замещенный или незамещенный этил, замещенный или незамещенный изопропил, замещенный или незамещенный трет-бутил, замещенный или незамещенный циклопропил или -CF₃.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II или III, соединение

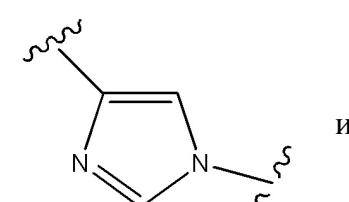
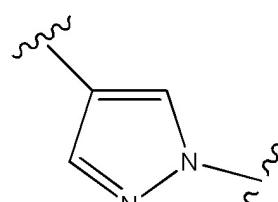
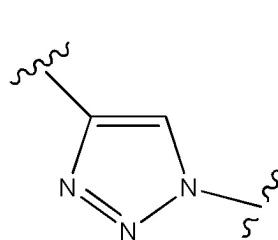
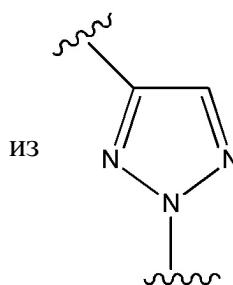
²⁵ представляет собой соединение, где



представляет собой замещенный

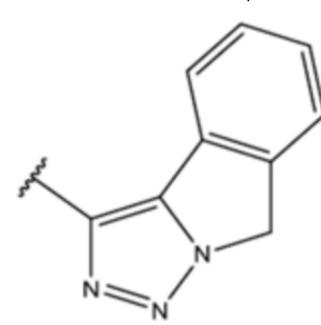
триазол, замещенный пиразол или замещенный имидазол; предпочтительно выбирают

³⁰

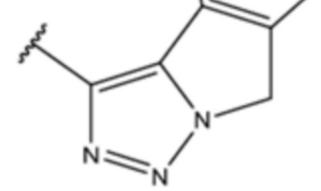


и

³⁵

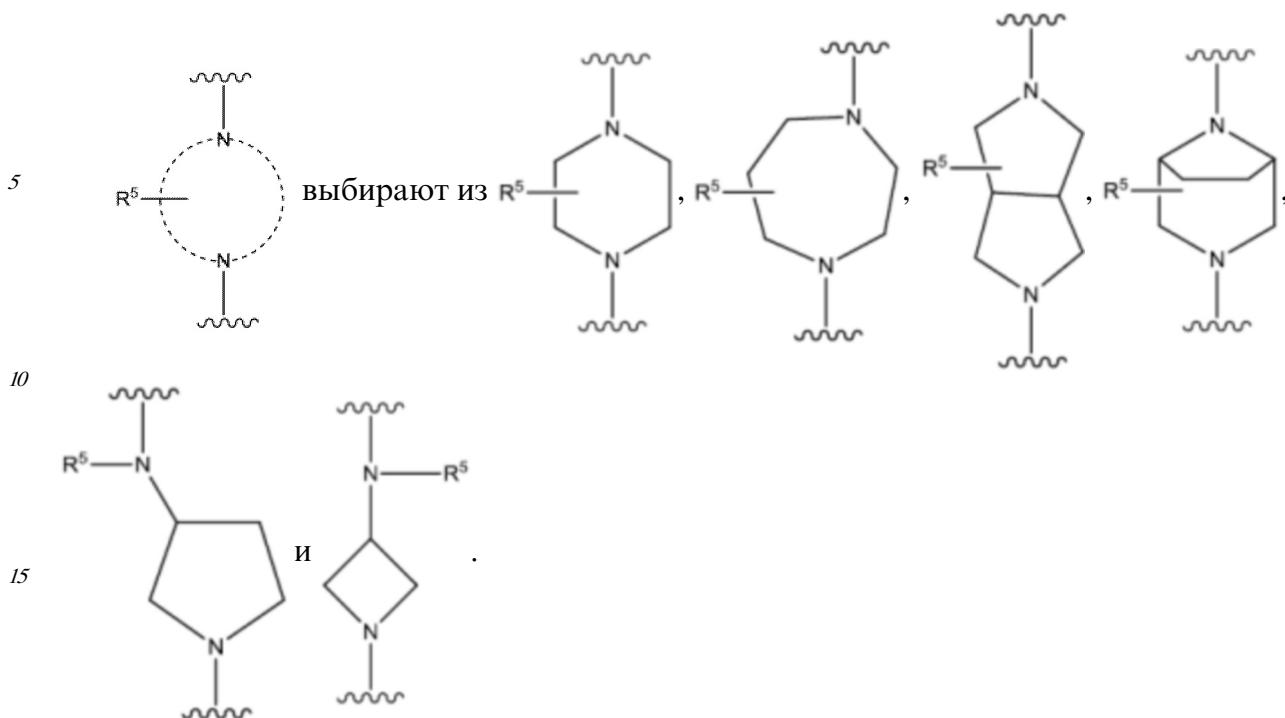


⁴⁰



⁴⁵

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II или III, IV или V, соединение представляет собой соединение, где



Согласно другому очень предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению общая формулы IV, соединение представляет собой соединение, где

20 m равно 1 или 2;

n равно 0 или 1;

25 V^1 выбирают из азота или углерода;

R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный имидазол, предпочтительно R^1 представляет собой гидроксил, $30 NR^6R^7$, $S(O)_2NR^6R^7$, NR^6COR^7 и $-NR^6S(O)_2R^7$;

R^2 представляет собой водород;

или

35 R^3 выбирают из замещенного или незамещенного циклопентила, циклогексила, или из замещенного или незамещенного фенила, или из замещенного или незамещенного гетероциклила, такого как пиридин, имидазол, инден, 2,3-дигидроинден, бензофуран, пиридин; предпочтительно R^3 представляет собой фенил или пиридин;

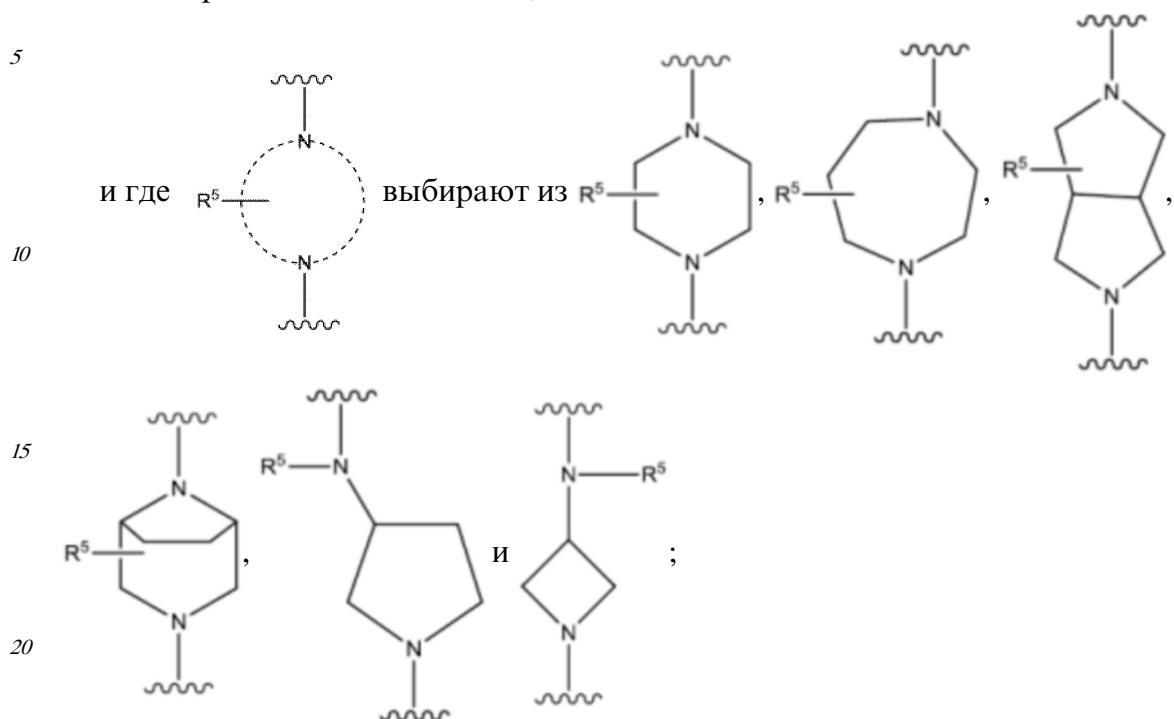
40 R^4 представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил; предпочтительно R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, гидрокси или CH_3 ; предпочтительно R^5 представляет собой водород или CH_3 ; более предпочтительно R^5 представляет собой водород;

45 R^6 , R^7 и R^8 являются независимыми друг от друга, и их выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным фенилом; предпочтительно выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила,

замещенного или незамещенного C_{3-6} -циклоалкила;

и W, Y и Z независимо друг от друга выбирают из N или CH, при этом только 1 или 2 из них представляют собой CH;



необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли или соответствующего сольватата.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из

- 30 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

35 - N-(6-(4-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

40 - N-(3-(4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

45 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- 3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- 3-(4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- 3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- N-(3-(4-((1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)этансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

5 метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((4-((1-пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

10 - N-(3-((4-((1-пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- 1,1,1-трифттор-N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((1-5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

15 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,

- N-(3-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

20 - N-(3-((1-(4-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1R,5S)-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

25 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,

30 - N-(3-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

35 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- 3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилина,

- N-трет-бутил-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

40 бензолсульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

45 - N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- 3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-бензил-1Н-имидацол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-

сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

10 - N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-

15 ил)пропионамида,

- N-(6-(4-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

20 - N-(6-(4-((1-(2,6-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

25 пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,

- N-(5-хлор-6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

30 - N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло

35 [3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

40 - N-(6-(4-((1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-

45 2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и

- N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имидацол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

пропан-2-сульфонамида;

необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего сольвата.

Согласно другому крайне предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из

- 10 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((4-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
- 15 метансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - 3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
 - 3-((4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
 - 3-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
 - N-(3-((4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)этансульфонамида,
- 25 - N-(3-((1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,
- 30 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,
- 35 - N-(3-((4-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
- 40 - N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 45 - N-(3-((4-((1-(4-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((1R,5S)-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- 5 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
- 10 пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 15 - N-трет-бутил-3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензолсульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
- 20 метансульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
- 25 метансульфонамида,
- N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-бензил-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 30 - N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамида,
- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 35 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогропансульфонамида,
- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропионамида,
- 40 - N-(6-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(2,6-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 45 - N-(6-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

циклогропансульфонамида,

- N-(5-хлор-6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-

5 ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

10 - N-(6-(5-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(5-метоксиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил) пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)

15 пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(5-хлорридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил) пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил) пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

20 - N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и

N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

25 пропан-2-сульфонамида;

необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего

30 сольвата.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-

35 сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил) метансульфонамида,

- 3-(4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

- N-(3-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

40 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

этансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил) метансульфонамида,

45 - N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил) метансульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,
- 5 - N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)
- 10 метансульфонамида,
 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 15 - N-(3-(4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 20 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 25 - 3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенол,
 - N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- 30 - N-(3-(4-((1-бензил-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамида,
 - N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 35 - N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- 40 - N-(6-(4-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(4-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 45 - N-(6-(4-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

циклогексанульфонамида,

- N-(5-хлор-6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-

5 (1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

10 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и

- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров

15 или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего сольвата.

Согласно другому крайне предпочтительному варианту осуществления соединения

20 согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III или IV, соединение выбирают из

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

25 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,

30 N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексанульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

35 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-

(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- 3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

40 - N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида, и

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида;

необязательно в форме одного из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров

45 или диастереомеров, рацемата или в форме смеси, по меньшей мере, двух из стереоизомеров, предпочтительно энантиомеров и/или диастереомеров, в любом соотношении в смеси, или его соответствующей соли, или его соответствующего сольвата.

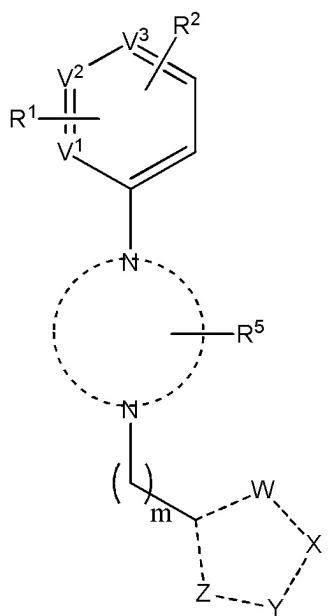
Поскольку настоящее изобретение нацелено на предоставление соединения или химически родственных серий соединений, которые действуют в качестве двойных лигандов σ_1 рецептора и μ -опиоидного рецептора, наиболее предпочтительным вариантом осуществления являются выбранные соединения, которые действуют в качестве двойных лигандов σ_1 рецептора и μ -опиоидного рецептора, и в особенности соединения, которые характеризующиеся связыванием, выраженным в виде $K_i < 100$ нМ для обоих рецепторов.

В дальнейшем, используется выражение «соединение согласно настоящему изобретению». Под этим понимают любое описанное выше соединение согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V.

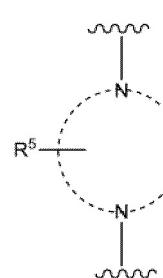
Соединения согласно настоящему изобретению, представленные описанной выше формулой (I), могут включать в себя энантиомеры, зависящие от присутствия хиральных центров, или изомеры, зависящие от присутствия кратных связей (например, Z, E). Простые изомеры, энантиомеры или диастереоизомеры и их смеси попадают под объем настоящего изобретения.

В общих чертах, способы описаны ниже в экспериментальной части. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть получены традиционными способами.

Предпочтительным аспектом настоящего изобретения также является способ получения соединения в соответствии с формулой I

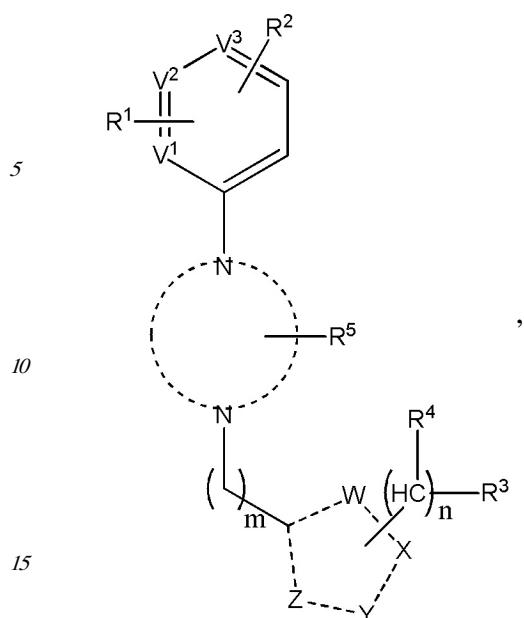


где значения $R^1, R^2, R^5, V^1, V^2, V^3, W, X, Y, Z$ и m , а также

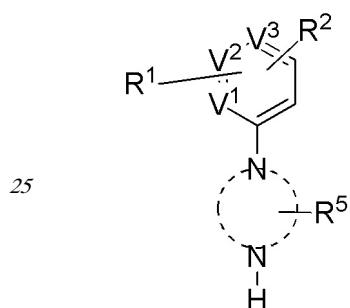


определенны

в п. 1, или в соответствии с формулой Ia



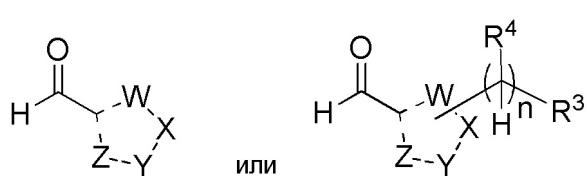
где значения $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, V^1, V^2, V^3, W, X, Y, Z, n$ и m определены в п. 1, при котором осуществляют взаимодействие соединения формулы VI или его 20 подходящей соли, такой как гидрохлорид,



30 (VI),

где значения R^1, R^2, R^5, V^1, V^2 и V^3 определены для формулы I, с соединением в соответствии с формулой VII (для соединения в соответствии с формулой I) или в соответствии с формулой VIIa (для соединения в соответствии с формулой Ia) в условиях 35 стадии 1

40



45 (VII)

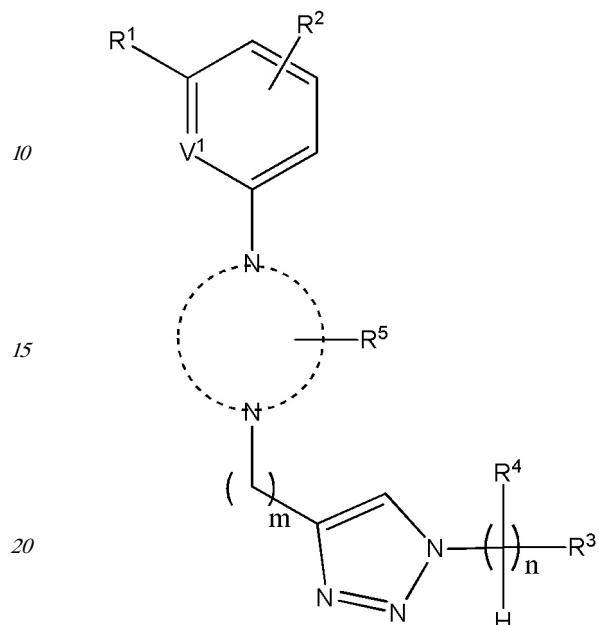
(VIIa),

где значения R^3, R^4, W, X, Y, Z и n определены для формулы I, с получением соединения в соответствии с формулой (I) или в соответствии с формулой (Ia), 45 соответственно,

причем реакцию восстановительного аминирования соединений формулы (VI) и (VII или VIIa) на стадии 1 проводят с восстановителем в аprotонном растворителе в присутствии органического основания.

В описанной выше реакции стадии 1, предпочтительно восстановитель представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, апротонный растворитель представляет собой дихлорэтан, и/или органическое основание представляет собой диизопропилэтиламин.

Другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения является способ 5 получения соединения согласно настоящему изобретению формулы V

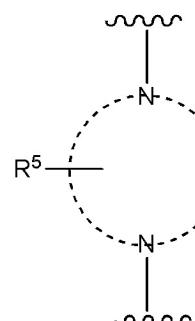


(V),

25

где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n и m , а также

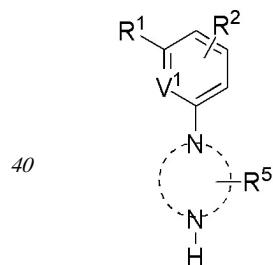
30



определенены в п. 7,

35

при котором осуществляют взаимодействие соединения формулы VIII или его 35 подходящей соли, такой как гидрохлорид



(VIII),

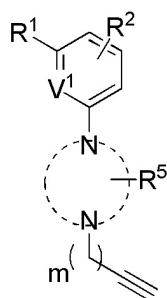
45

где значения R^1 , R^2 , и R^5 определены в п. 7, с соединением в соответствии с формулой X в условиях стадии 2



5 (X),

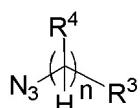
где значение m определено в п. 7, с получением соединения в соответствии с формулой IX



10 (IX)

где значения R¹, R², R⁵ и m определены в п. 7,

20 с последующим взаимодействием упомянутого соединения в соответствии с формулой IX с соединением в соответствии с формулой XI в условиях стадии 3



25 (XI)

где значения R³, R⁴ и n определены в п. 7, в условиях стадии 3 с получением соединения в соответствии с формулой (V),

30 где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген (F, Cl, I, Br), или сульфат,

причем взаимодействие упомянутых соединений общей формулы (VIII) с упомянутыми соединениями формулы (X) на стадии 2 проводят в присутствии основания в аprotонном растворителе,

35 причем взаимодействие упомянутых соединений общей формулы (IX) с упомянутыми соединениями формулы (XI) на стадии 3 проводят в присутствии соли меди и аскорбата натрия в смеси протонного органического растворителя и воды.

40 При взаимодействии на описанной выше стадии 2, предпочтительно основание представляет собой Et₃N, аprotонный растворитель представляет собой тетрагидрофуран (THF), и/или взаимодействие предпочтительно проводят в температурном диапазоне 25°C-75°C. Температура может быть повышена традиционными способами или с использованием микроволнового облучения.

45 При взаимодействии на описанной выше стадии 3, предпочтительно соль меди представляет собой CuSO₄·5H₂O, а смесь протонного органического растворителя и воды представляет собой смесь *трет*-BuOH/H₂O=1/1, и/или взаимодействие предпочтительно проводят при комнатной температуре.

Полученные продукты реакции при необходимости могут быть очищены традиционными способами, такими как кристаллизация и хроматография. Если вышеописанные способы получения соединений согласно настоящему изобретению

приводят к формированию смесей стереоизомеров, то эти изомеры могут быть разделены традиционными способами, такими как препаративная хроматография. При наличии хиральных центров, соединения могут быть получены в рацемической форме, или при помощи энантиоспецифического синтеза или расщепления смеси могут быть получены 5 отдельные энантиомеры.

Одна предпочтительная фармацевтически приемлемая форма соединения согласно настоящему изобретению представляет собой кристаллическую форму, включая такую форму в фармацевтической композиции. В случае солей, а также сольватов соединений согласно настоящему изобретению, дополнительные ионные фрагменты и фрагменты 10 растворителя также должны быть нетоксичны. Соединения согласно настоящему изобретению могут присутствовать в различных полиморфных формах, и подразумевается, что все такие формы подпадают под объем настоящего изобретения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит описанное выше соединение согласно настоящему изобретению в 15 соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или основу. Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно настоящему изобретению, или его 20 фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, адьювантом или основой, для введения пациенту.

Примеры фармацевтических композиций включают в себя любую твердую (таблетки, пилюли, капсулы, гранулы и т. п.) или жидкую (растворы, суспензии или эмульсии) композицию для перорального, местного или парентерального введения.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтические композиции 25 представлены в виде пероральной формы, либо твердой, либо жидкой. Подходящие лекарственные формы для перорального введения могут представлять собой таблетки, капсулы, сиропы или растворы, и могут содержать общепринятые наполнители, известные в данной области техники, такие как связующие вещества, например, сироп, акация, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например, 30 лактоза, сахар, маисовый крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазки для таблетирования, например, стеарат магния; разрыхлители, например, крахмал, поливинилпирролидон, крахмалгликолят натрия или микрокристаллическая целлюлоза; или фармацевтически приемлемые увлажнители, такие как лаурилсульфат натрия.

Твердые пероральные композиции могут быть приготовлены посредством 35 общепринятых способов смешивания, заполнения или таблетирования. Повторяемые операции смешивания могут быть использованы для распределения активного средства в объеме указанных композиций, задействующих большие количества наполнителей. Такие операции являются общепринятыми в данной области техники. Таблетки, например, могут быть приготовлены путем влажного или сухого гранулирования и 40 необязательно покрыты в соответствии со способами, хорошо известными в нормальной фармацевтической практике, в частности, кишечнорастворимым покрытием.

Фармацевтические композиции также могут быть адаптированы для парентерального введения, как, например, стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные 45 продукты в подходящей стандартной лекарственной форме. Могут быть использованы подходящие наполнители, такие как объемообразующие средства, буферные средства или поверхностно-активные вещества.

Упомянутые составы приготавливают с использованием стандартных способов, таких как способы, описанные или указанные в Фармакopeях Испании и США и

аналогичной справочной литературе.

Введение соединений или композиций согласно настоящему изобретению может осуществляться посредством любого подходящего способа, такого как внутривенная инфузия, пероральные препараты и интраперитонеальное и внутривенное введение.

5 Пероральное введение является предпочтительным из-за удобства для пациента и хронического характера заболеваний, подлежащих лечению.

Как правило, эффективное вводимое количество соединения согласно настоящему изобретению будет зависеть от относительной эффективности выбранного соединения, тяжести подвергаемого лечению нарушения и веса пациента. Однако активные

10 соединения обычно вводят один или несколько раз в сутки, например, 1, 2, 3 или 4 раза в сутки, с обычными суммарными суточными дозами в пределах от 0,1 до 1000 мг/кг/сутки.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы с другими лекарствами для обеспечения комбинированной терапии.

15 Другие лекарства могут формировать часть той же композиции или могут быть предоставлены в виде отдельной композиции для введения в одно и то же время или в различное время.

Другой аспект согласно настоящему изобретению относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой

20 соли или изомера, в производстве лекарственного средства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к описанному выше соединению согласно настоящему изобретению в соответствии с общими формулами I, II, III, IV или V, или к его фармацевтически приемлемой соли или изомеру, для применения в качестве лекарственного средства для лечения боли. Предпочтительно, боль представляет собой

25 боль от средней до тяжелой степени, висцеральную боль, хроническую боль, боль при злокачественной опухоли, мигрень, воспалительную боль, острую боль или нейропатическую боль, аллодинию или гиперальгезию. Боль также может включать в себя механическую аллодинию или термическую гиперальгезию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к использованию соединения

30 согласно настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики боли.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, боль выбирают из боли от средней до тяжелой степени, висцеральной боли, хронической боли, боли при злокачественной опухоли, мигрени, воспалительной боли, острой боли или

35 нейропатической боли, аллодинии или гиперальгезии, также предпочтительно механической аллодинии или термической гиперальгезии.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или профилактики боли, причем способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества определенного выше

40 соединения или его фармацевтической композиции. К числу болевых синдромов, которые могут подвергаться лечению, относятся боль от средней до тяжелой степени, висцеральная боль, хроническая боль, боль при злокачественной опухоли, мигрень, воспалительная боль, осткая боль или нейропатическая боль, аллодиния или гиперальгезия, а также могут быть включены механическая аллодиния или термическая гиперальгезия.

Настоящее изобретение проиллюстрировано ниже с помощью примеров. Указанные иллюстрации приведены исключительно в качестве примера и не ограничивают общую сущность настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

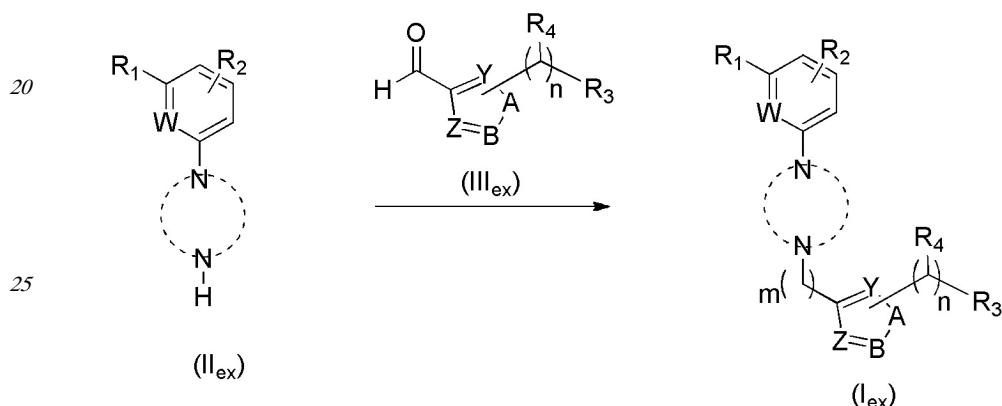
Общая экспериментальная часть (способы и оборудование для синтеза и анализа)

Все используемые для синтеза растворители были качества «чистый для анализа».

СПОСОБ I

Способ описан для получения соединений общей формулы (I_{ex}), где R₁, R₂, R₃, R₄, A, B, Y, Z, W, n и m могут характеризоваться значениями, описанными выше (где «A», «B», «Y» и «Z» соответствуют «X», «Y», «W» и «Z» в представленном выше описании, соответственно, и «W» соответствует «V¹» в представленном выше описании), и предусматривает осуществление взаимодействия соединения формулы (II_{ex}) или его походящей соли, такой как гидрохлорид, с соединением общей формулы (III_{ex}), как описано на схеме 1. Реакцию восстановительного аминирования соединений формулы (II_{ex}) и (III_{ex}) предпочтительно проводят с восстановителем, предпочтительно с триацетоксиборгидридом натрия, в аprotонном растворителе, предпочтительно в дихлорэтане, в присутствии органического основания, предпочтительно дизопропилэтиламина.

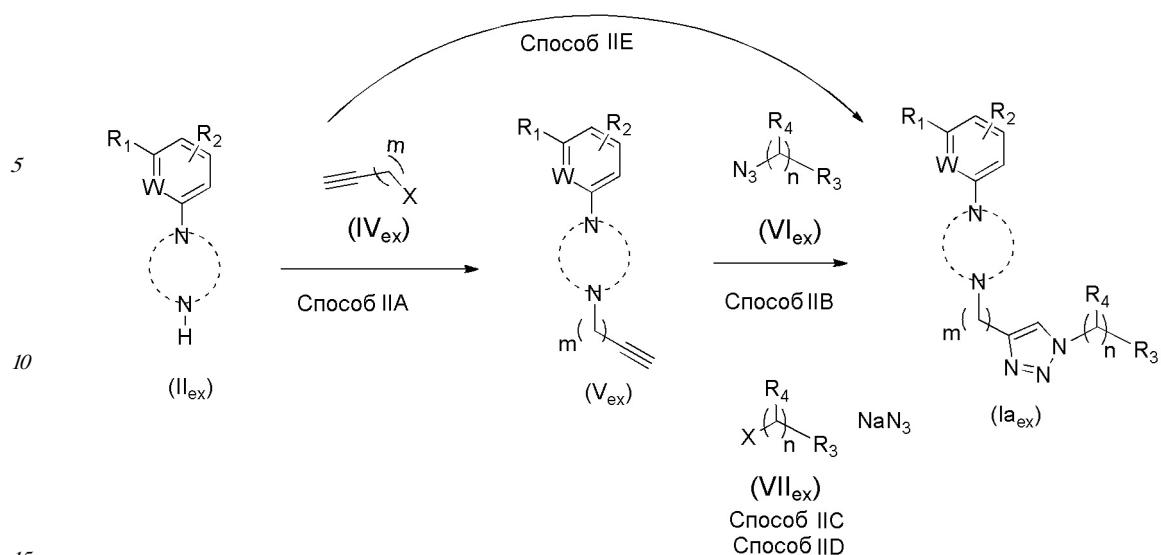
Схема 1:



СПОСОБ II

Способ описан для получения соединений общей формулы (Ia_{ex} и Ib_{ex}), где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W, n и m характеризуются значениями, определенными выше (где «W» соответствует «V¹» в представленном выше описании), и предусматривает осуществление взаимодействия соединения формулы (II_{ex}) с соединением формулы (IV_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, и осуществление взаимодействия полученного промежуточного продукта (V_{ex}) с подходящими реагентами, такими как (VI_{ex}), (VII_{ex}) или (VIII_{ex}), с получением триазолов (Ia_{ex}) и (Ib_{ex}). Как представлено на схеме 2, для реализации на практике указанных двух реакций могут быть использованы различные способы. В некоторых случаях, промежуточный продукт (V_{ex}) может быть выделен, а в других случаях обе стадии могут быть проведены однореакторным способом. Соединения формулы (IV_{ex}) и реагенты формулы (VI_{ex}), (VII_{ex}) или (VIII_{ex}) либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены, следуя описанным в литературе традиционным способам. В качестве альтернативы, некоторые азиды могут быть использованы *in situ*.

Схема 2:



Согласно способу IIА, реакцию соединений общей формулы (II_{ex}) с соединениями формулы (IV_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, проводят в присутствии основания, предпочтительно Et₃N, в аprotонном растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF), в температурном диапазоне 25-75°C с использованием традиционного нагревания или микроволнового реактора.

Согласно способу IIВ, реакцию соединений общей формулы (V_{ex}) с азидами общей формулы (VI_{ex}) проводят в присутствии соли меди, предпочтительно CuSO₄·5H₂O, и аскорбата натрия, в смеси протонного органического растворителя и воды, предпочтительно в смеси трет-BuOH/H₂O=1/1, при комнатной температуре.

Согласно способу IIС, азид образуется *in situ*. Предшественник азида (VII_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, обрабатывают азидом натрия и солью меди, предпочтительно CuI, в органическом растворителе, предпочтительно в диметилформамиде, при 100°C с использованием микроволнового облучения. В качестве альтернативы, к реакционной смеси могут быть добавлены некоторые добавки, такие как N₁,N₂-диметилэтан-1,2-диамин (DMEDA) и аскорбат натрия.

Согласно способу IID, предшественник азида общей формулы (VII_{ex}) обрабатывают азидом натрия в смеси протонного органического растворителя и воды, предпочтительно в смеси трет-BuOH/H₂O=1/1, при 100°C с использованием микроволнового облучения в течение подходящего времени, например, в течение 1 ч или до завершения реакции. Образовавшийся *in situ* азид затем обрабатывают соединениями общей формулы (V_{ex}) в присутствии соли меди, предпочтительно CuSO₄·5H₂O, и аскорбата натрия при комнатной температуре.

Согласно способу IIЕ, промежуточные продукты общей формулы (Ia_{ex}) получают однореакторным способом, включающим в себя взаимодействие соединений общей формулы (II_{ex}) и пропаргилбромида в присутствии основания, предпочтительно Et₃N, в воде при комнатной температуре в течение 1 ч или до завершения реакции, после чего при комнатной температуре добавляют соединения общей формулы (VI_{ex}) в присутствии соли меди, предпочтительно CuI (*Tetrahedron* 2005, 61, 9331-9337).

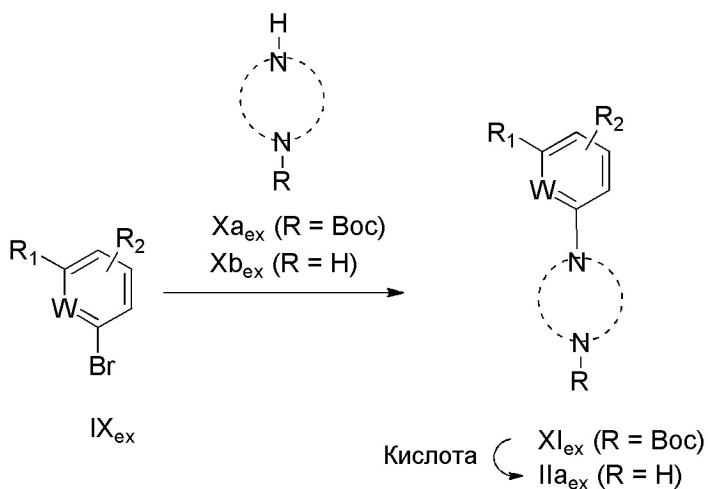
Кроме того, соединения формулы I_{ex} могут быть получены взаимным превращением функциональных групп, присутствующих в конечных молекулах. При этом функциональные группы, которые присутствуют в некоторой части конечной молекулы, могут быть преобразованы в другие соответствующие функциональные группы, с промежуточным продуктом или без него, в ходе химической реакции.

Синтез промежуточных продуктов общего формулы (II)

В некоторых случаях, соединения формулы (II_{ex}) являются коммерчески доступными, или они могут быть получены традиционными способами. В качестве альтернативы, соединение формулы (II_{ex}) может быть получено следующими различными способами:

Способ III

Схема 3



Способ IIIА включает в себя:

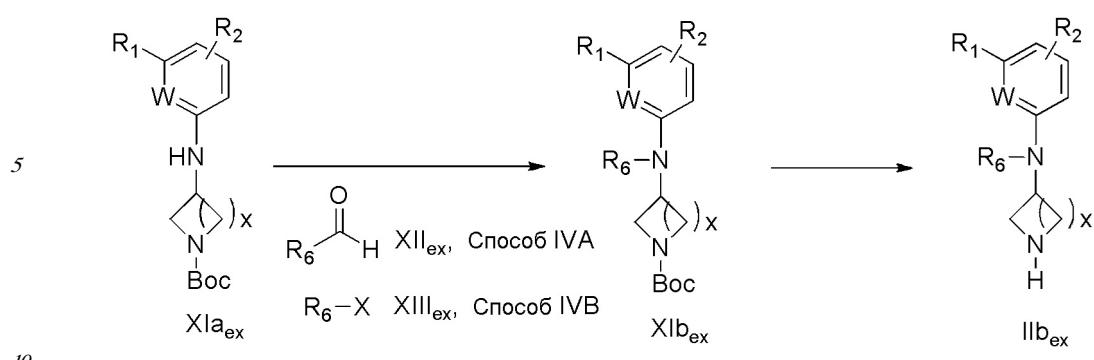
а) осуществление взаимодействия соединений формулы (IX_{ex}) с соединением формулы (Xa_{ex}) в присутствии палладиевого катализатора, предпочтительно $\text{Pd}(\text{OAc})_4$, фосфинового лиганда, предпочтительно ди-*трет*-бутил(2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина, [1,1'-бифенил]-2-илди-*трет*-бутилфосфина или ((2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)), в присутствии основания, предпочтительно *трет*-бутоксида натрия, в органическом растворителе, предпочтительно в толуоле, в диапазоне температур от 80°C до 120°C;

б) гидролиз полученного соединения (XI_{ex}) в кислой среде, предпочтительно в HCl , в органическом растворителе, предпочтительно в 1,4-диоксане.

Способ IIIБ предусматривает осуществление взаимодействия соединений общего формулы (IX_{ex}) с соединением формулы (Xb_{ex}) в диапазоне температур от 80°C до 220°C в полярном растворителе, предпочтительно в н-бутаноле. В качестве альтернативы, реакция может проводиться при микроволновом облучении.

Способ IV

Схема 4



Промежуточные продукты общей формулы (IIb_{ex}) могут быть получены в соответствии с последовательностью реакций, показанной на схеме 4 (способ IV).

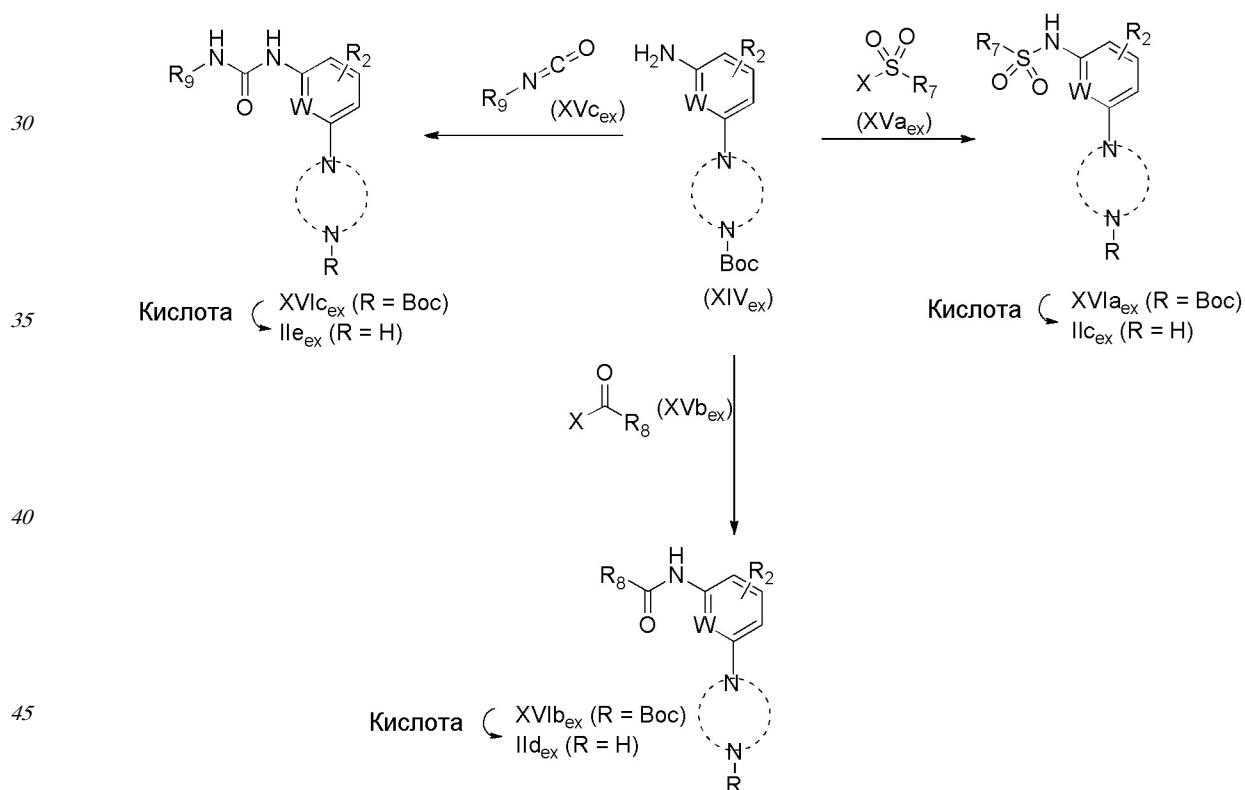
а) Способ IVA предусматривает реакцию восстановительного аминирования промежуточного продукта (XIa_{ex}) с альдегидом общей формулы (XII_{ex}) в присутствии восстановителя, предпочтительно триацетоксиборгидрида натрия, в аprotонном растворителе, предпочтительно в дихлорэтане; в некоторых случаях, в присутствии кислоты, предпочтительно уксусной кислоты, в качестве добавки.

Способ IVB предусматривает осуществление взаимодействия промежуточного продукта (XIa_{ex}) с соединением общей формулы (XIII_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, в присутствии основания в органическом растворителе.

б) Гидролиз полученного соединения (XIb_{ex}) в кислой среде, предпочтительно в HCl , в органическом растворителе, предпочтительно в 1,4-диоксане.

Способ V

Схема 5



R_7 , R_8 и R_9 характеризуются значениями, определенными выше (где «W» соответствует «V¹» в представленном выше описании), в соответствии с последовательностью реакций, показанной на схеме 5, которая предусматривает:

5 а) осуществление взаимодействия промежуточного продукта (XIV_{ex}) с соединением формулы ($XV_{a_{ex}}-c_{ex}$, где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, в присутствии основания, предпочтительно пиридина, Et_3N , NaH , K_2CO_3 или Cs_2CO_3 , в диапазоне температур от 0°C до 120°C, в присутствии подходящего основания, такого как дихлорметан, или в качестве альтернативы, реакции могут проводиться в микроволновом реакторе;

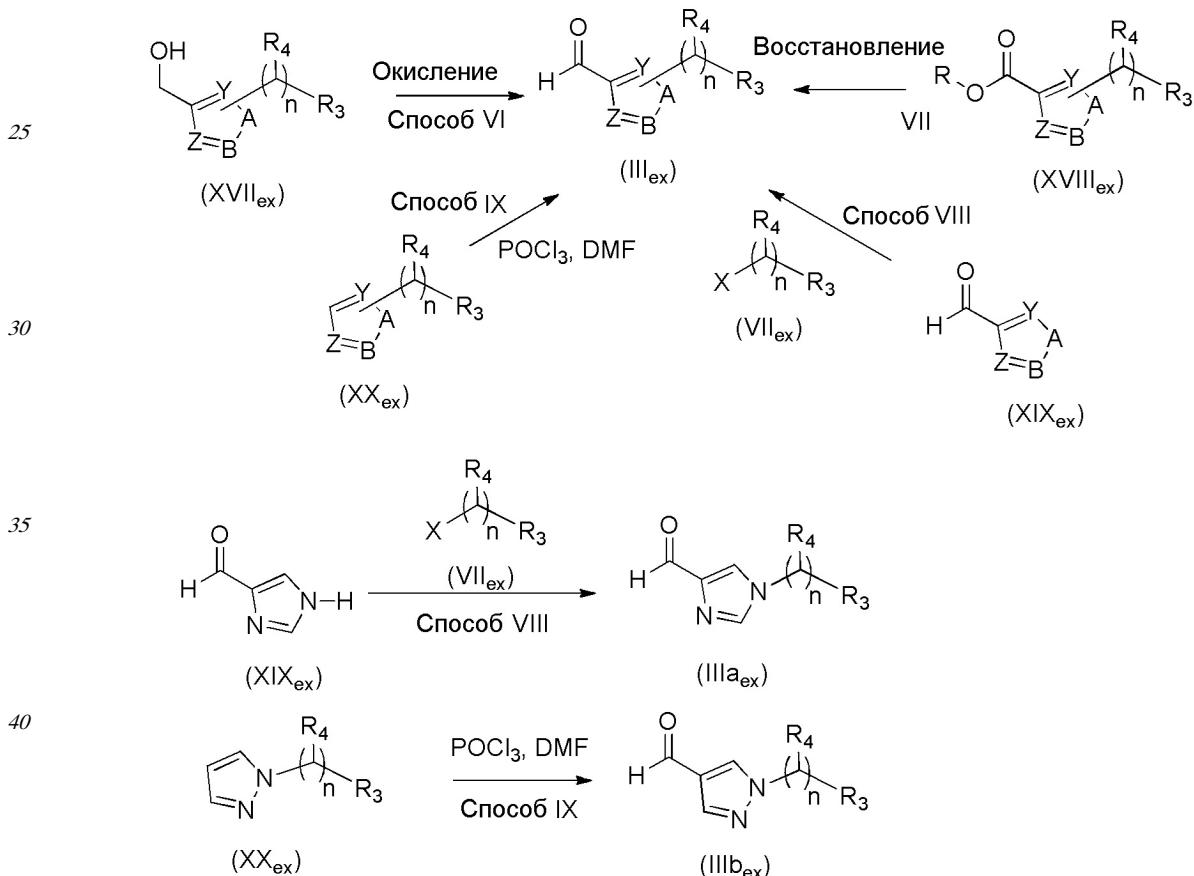
10 б) снятие защитных групп с полученных соединений ($XVIa_{ex}-c_{ex}$) в кислой среде, предпочтительно в HCl , в органическом растворителе, предпочтительно в 1,4-диоксане.

Синтез промежуточных соединений общей формулы III

15 Альдегиды общей формулы (III_{ex}), где R_3 , R_4 , A, B, Y, Z и n характеризуются значениями, определенными выше (где «A», «B», «Y» и «Z» соответствуют «X», «Y», «W» и «Z» в представленном выше описании, соответственно), являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в литературе (например, WO2010046780 A2, WO2008157844 A1), или способами, описанными ниже и

20 суммированными в схеме 6.

Схема 6



45 Способ VI предусматривает окисление соединений общей формулы ($XVII_{ex}$) с использованием подходящего окислителя, такого как MnO_2 , в аprotонном растворителе, таком как дихлорметан.

Способ VII предусматривает восстановление соединений общей формулы (XVIII_{ex}) с использованием подходящего восстановителя, такого как DIBAL-H, при -78°C в аprotонном растворителе, предпочтительно в дихлорметане.

Способ VIII, который представлен в качестве примера получения соединений формулы III_a, предусматривает осуществление взаимодействия соединений формулы (XIX_{ex}) с соединениями общей формулы (VII_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, в присутствии неорганического основания, предпочтительно K₂CO₃, в полярном растворителе, предпочтительно в DMF, при 140°C с использованием микроволнового облучения. В качестве альтернативы, используют водный раствор NaOH в качестве основания и катализатор межфазного переноса, предпочтительно бромид тетра-n-бутиламмония, в аprotонном растворителе, предпочтительно в толуоле, при комнатной температуре. В качестве альтернативы, используют пролин и CuI в качестве катализаторов в присутствии основания, предпочтительно K₂CO₃, в полярном растворителе, предпочтительно в DMSO, в температурном диапазоне 90°C-110°C.

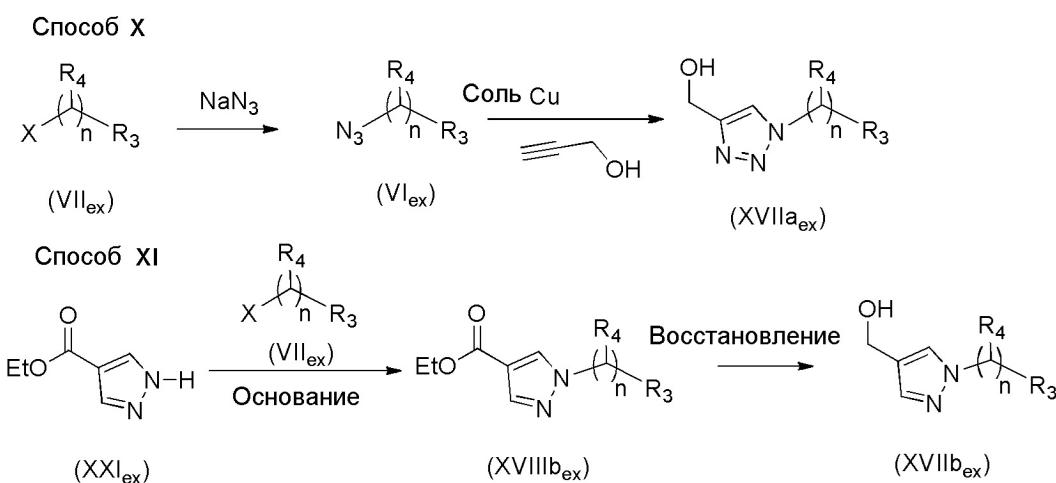
Способ IX, который представлен в качестве примера получения соединений формулы III_b, предусматривает осуществление взаимодействия соединений общей формулы (XX_{ex}) с POCl₃ в DMF в качестве растворителя при 90°C-110°C.

Синтез промежуточных продуктов общей формулы XVII

Спирты общей формулы (XVII_{ex}), где R₃, R₄, A, B, Y, Z и n характеризуются

значениями, определенными выше (где «A», «B», «Y» и «Z» соответствуют «X», «Y», «W» и «Z» в представленном выше описании, соответственно), являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в литературе (например, *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 6540-6548, WO2010080864, *Org. Lett.* 2009, *21*, 4954-4957, *J. Med. Chem.* 2011, *54*, 5988-5999). В частности, спирты формулы XVIIa_{ex} и XVIIb_{ex} могут быть получены способами, описанными на схеме 7.

Схема 7



Способ X предусматривает реакцию циклоприсоединения азига общей формулы (VI_{ex}) с пропаргиловым спиртом в присутствии соли меди в качестве катализатора.

Способ XI предусматривает восстановление соединения общей формулы (XVIIIf_{ex}) в соединение общей формулы (XVIIb_{ex}).

Способ VII предусматривает восстановление соединений общей формулы (XVIII_{ex}) с использованием подходящего восстановителя, такого как DIBAL-H, при -78°C в аprotонном растворителе, предпочтительно в дихлорметане.

Способ VIII, который представлен в качестве примера получения соединений формулы III_a, предусматривает осуществление взаимодействия соединений формулы (XIX_{ex}) с соединениями общей формулы (VII_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, в присутствии неорганического основания, предпочтительно K₂CO₃, в полярном растворителе, предпочтительно в DMF, при 140°C с использованием микроволнового облучения. В качестве альтернативы, используют водный раствор NaOH в качестве основания и катализатор межфазного переноса, предпочтительно бромид тетра-n-бутиламмония, в аprotонном растворителе, предпочтительно в толуоле, при комнатной температуре. В качестве альтернативы, используют пролин и CuI в качестве катализаторов в присутствии основания, предпочтительно K₂CO₃, в полярном растворителе, предпочтительно в DMSO, в температурном диапазоне 90°C-110°C.

Способ IX, который представлен в качестве примера получения соединений формулы III_b, предусматривает осуществление взаимодействия соединений общей формулы (XX_{ex}) с POCl₃ в DMF в качестве растворителя при 90°C-110°C.

Синтез промежуточных продуктов общей формулы XVII

Спирты общей формулы (XVII_{ex}), где R₃, R₄, A, B, Y, Z и n характеризуются

значениями, определенными выше (где «A», «B», «Y» и «Z» соответствуют «X», «Y», «W» и «Z» в представленном выше описании, соответственно), являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в литературе (например, *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 6540-6548, WO2010080864, *Org. Lett.* 2009, *21*, 4954-4957, *J. Med. Chem.* 2011, *54*, 5988-5999). В частности, спирты формулы XVIIa_{ex} и XVIIb_{ex} могут быть получены способами, описанными на схеме 7.

Схема 7

Способ X

Способ XI

протонного органического растворителя и воды, предпочтительно в смеси трет-
 BuOH/H₂O=1/1, при комнатной температуре. В качестве альтернативы, в качестве соли
 меди может быть использован CuI в полярном растворителе, как диметилформамид,
 при 100°C с использованием микроволнового облучения, или в качестве медной соли
 5 может быть использован Cu(OAc)₂ в полярном растворителе, таком как трет-бутилол,
 при комнатной температуре. Реакция также может проводиться однореакторным
 способом, в этом случае ее проводят позже с азидом натрия в смеси протонного
 органического растворителя и воды, предпочтительно в смеси трет-BuOH/H₂O=1/1, с
 10 нагреванием при 100°C с использованием микроволнового облучения в течение 1 ч или
 до завершения реакции, с последующей реакцией с пропаргиловым спиртом в
 присутствии соли меди, предпочтительно CuSO₄·5H₂O, и аскорбата натрия при
 комнатной температуре.

Соединения общей формулы (XVIIb_{ex}), где R₃, R₄ и n характеризуются значениями,

15 определенными выше, могут быть получены с использованием способа XI. Это способ
 предусматривает:

а) осуществление взаимодействия соединения формулы (XXI_{ex}) с соединением общей
 формулы (VII_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как
 20 галоген или сульфонат, в присутствии основания, предпочтительно K₂CO₃, в полярном
 растворителе, предпочтительно в ацетоне, при 60°C;

б) восстановление полученного соединения (XVIIb_{ex}) подходящим реагентом-
 гидридом, предпочтительно LiAlH₄, при 0°C в аprotонном растворителе,
 25 предпочтительно в THF.

Синтез промежуточных соединений общей формулы XVIII

Сложные эфиры общей формулы (XVIII_{ex}), где R₃, R₄, A, B, Y, Z и n характеризуются
 значениями, определенными выше (где «A», «B», «Y» и «Z» соответствуют «X», «Y»,
 «W» и «Z» в представленном выше описании, соответственно), являются коммерчески
 30 доступными или могут быть получены способами, описанными в литературе (*Synthesis*,
 1975, 9, 609-610; WO2011098904; *Org. Lett.* 2010, 12, 9, 2166-2169, *Org. Lett.* 2008, 10, 5389-
 5392). В частности, сложные эфиры общей формулы XVIIIa_{ex} и XVIIIb_{ex} могут быть
 получены способами, представленными на схеме 8.

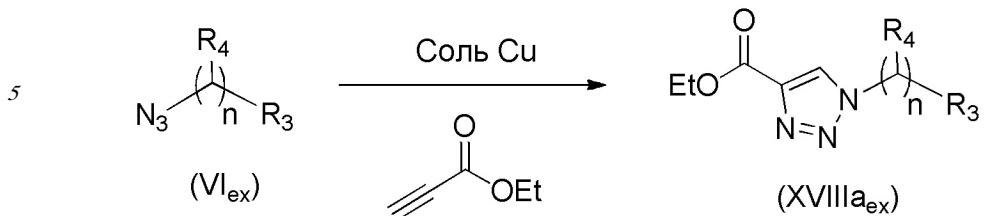
Схема 8

35

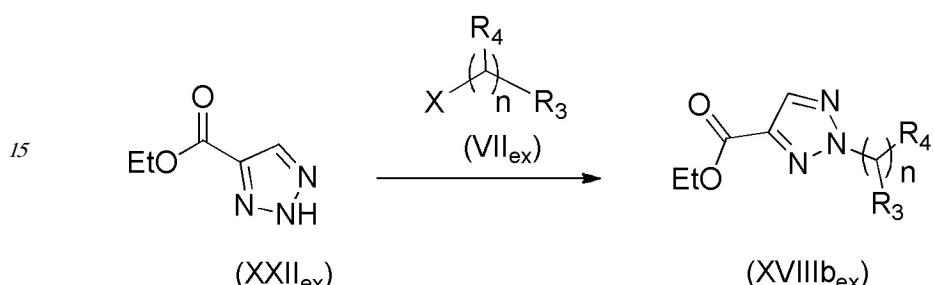
40

45

Способ XII



10 Способ XIII



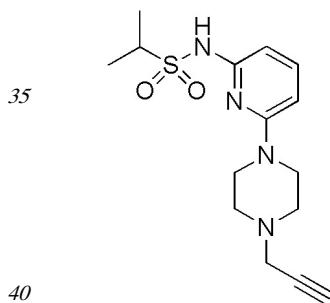
20 Способ XII предусматривает реакцию циклоприсоединения азида общей формулы (VI_{ex}) с этилпропиолятом в присутствии соли меди в качестве катализатора, предпочтительно Cu(OTf)₂C₆H₆, в аprotонном растворителе, предпочтительно в толуоле, при 70°C-100°C.

Способ XIII предусматривает реакцию соединения формулы (XXII_{ex}) с соединением общей формулы (VII_{ex}), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или сульфонат, в присутствии основания, предпочтительно K_2CO_3 , соли меди, предпочтительно $CuCl$, и лиганда, предпочтительно пролина, в полярном растворителе, предпочтительно в DMSO, при 85°C-170°C при микроволновом облучении.

Синтез промежуточных продуктов

Примеры получения промежуточного продукта формулы (V_{ex}), способ ПА

Синтез N-(6-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида



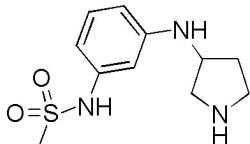
Суспензию N-(6-пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (85 мг, 0,30 ммоль), Et₃N (54 мкл, 0,39 ммоль) и пропаргилбромида (37 мкл, 80 масс.% в толуоле, 0,33 ммоль) в THF (4,5 мл) облучали микроволнами при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и выпаривали растворитель. путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат получали указанный в заголовке продукт (54 мг, выход 56%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 7,41 (т, J=8 Гц, 1H), 7,14 (ушир.с, 1H), 6,49 (д, J=8 Гц, 1H), 6,32 (д, J=8 Гц, 1H), 3,57 (септет, J=7 Гц,

1H), 3,54 (м, 4H), 3,35 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,64 (м, 4H), 2,27 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 1,41 (д, $J=7$ Гц, 6H).

Пример получения промежуточного продукта формулы (Па_{ex}), способ Ша

Синтез N-(3-(пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида

5



10

трет-Бутил-3-((3-метилсульфонамидо)фенил)амино)-пирролидин-1-карбоксилат: Из высушенного в печи сосуда Шленка удаляли воздух, и обратно заполняли его аргоном. В сосуд загружали Pd(OAc)₂ (5 мг, 0,022 ммоль), [1,1'-бифенил]-2-илди-трет-бутилфосфин (13 мг, 0,045 ммоль), NaOtBu (38 мг, 0,392 ммоль) и N-(3-бромфенил)метансульфонамид (70 мг, 0,280 ммоль), удаляли из него воздух, и обратно заполняли его аргоном.

15

Добавляли толуол (0,6 мл) и трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (61 мкл; 0,336 ммоль), и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой Celite®, и удаляли растворитель. Неочищенное вещество очищали методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→гексан/

20

етилацетат (1/1) с получением целевого продукта (55 мг, выход 55%). ¹Н-ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 7,15 (м, 1H), 6,94 (шир.с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,42 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,28 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

25

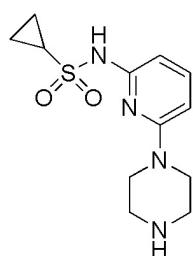
N-(3-(Пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамид: К раствору трет-бутил-3-(3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,225 ммоль) в диоксане (0,40 мл) добавляли 4M раствор HCl в диоксане (0,78 мл, 3,15 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением целевого продукта в виде гидрохлорида (74 мг, 100%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD), δ м.д.: 7,35 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,50 (м, 1H), 2,30 (м, 1H).

30

Пример получения промежуточного продукта формулы (Па_{ex}), способ Шв

Синтез N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропансульфонамида

35



40

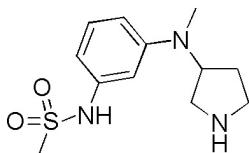
N-(6-Бромпиридин-2-ил)циклопропансульфонамид: К раствору 6-бромпиридин-2-амина (300 мг, 1,73 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли циклопропансульфонилхлорид (317 мг, 2,25 ммоль), и нагревали смесь при 50°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→гексан/етилацетат (1/1) с получением целевого продукта (400 мг, выход 83%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 7,55 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,40 (шир.с, 1H), 7,34 (дд, $J=8, 1$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8, 1$ Гц, 1H), 2,72 (м, 1H),

1,31 (м, 1H), 1,07 (м, 1H).

N-(6-(Пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамид: В герметизированной пробирке смесь N-(6-бромпиридин-2-ил)циклогексансульфонамида (100 мг, 0,36 ммоль) и пиперазина (311 мг, 3,61 ммоль) в n-BuOH (4,5 мл) обрабатывали микроволнами при 200°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом дихлорметан→35% MeOH с получением целевого продукта (96 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD), δ м.д.: 7,52 (т, J=8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8 Гц, 1H), 6,41 (д, J=8 Гц, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,19 (м, 4H), 3,01 (м, 1H), 1,18 (м, 2H), 1,03 (м, 1H).

10 Пример получения промежуточного продукта формулы (II_б_{ex}), способ IVA

Синтез N-(3-(метил(пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида



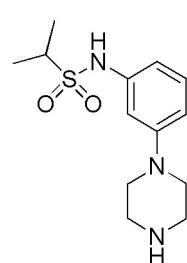
трет-Бутил-3-(метил(3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-пирролидин-1-карбоксилат:

К раствору трет-бутил-3-((3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,15 ммоль) в дихлорэтане (3 мл) добавляли параформальдегид (20 мг, 0,61 ммоль), NaBH(OAc)₃ (131 мг, 0,61 ммоль) и уксусную кислоту (8,9 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в герметизированной пробирке. Добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы сушили над Na₂SO₄, и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке продукта (54 мг, 94%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 7,20 (дд, J= 7,8, 8,4 Гц, 1H), 6,79 (широкий с, 1H), 6,71 (т, J= 2,2 Гц, 1H), 6,65 (дд, J= 2,2, 8,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J= 7,8 Гц, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,10 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

30 N-(3-(Метил(пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамид: К раствору трет-бутил-3-(метил(3-(метилсульфонамидо)фенил)-амино)пирролидин-1-карбоксилата (54 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (0,27 мл) добавляли 4M раствор HCl в диоксане (0,51 мл; 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде гидрохлорида (50 мг, 100%), 1Н-ЯМР (500 МГц, CD₃OD), δ м.д.: 7,68 (широкий с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,36 (д, J= 7,5 Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,70 (м, 3H), 3,45 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,43 (м, 2H).

35 Пример получения промежуточного продукта формулы (II_с_{ex}), способ V

Синтез N-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида



45 трет-Бутил-4-(3-(1-метилэтилсульфонамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил-4-(3-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль)

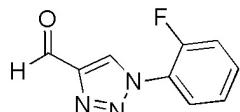
в пиридине (0,44 мл, 5,41 ммоль) добавляли изопропилсульфонилхлорид (48 мкл, 0,43 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат с получением целевого продукта (87 мг, 5 выход 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 7,20 (т, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,71 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 3,59 (м, 4H), 3,33 (септет, J=7 Гц, 1H), 3,16 (м, 4H), 1,50 (с, 9H), 1,40 (д, J=7 Гц, 6H).

N-(3-(Пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид: К раствору трет-бутил-4-(3-(1-метилэтилсульфонамидо)фенил)-пиперазин-1-карбоксилата (64 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (0,3 мл) добавляли 4M раствор HCl в диоксане (0,6 мл, 2,34 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 96%) в виде гидрохлорида. ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ м.д.: 7,27 (т, J=8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,84 (м, 2H), 3,44 (м, 8H), 3,32 (септет, J=7 Гц, 1H), 1,36 (д, J=7 Гц, 6H).

Примеры получения промежуточного продукта формулы (III_{ex}), способ VI

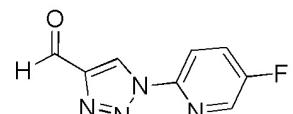
Синтез 1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегида



К раствору (1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (100 мг, 0,52 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли MnO₂ (465 мг, 4,70 ммоль), и перемешивали полученный темный раствор в течение 4 ч при к.т. Затем, реакционную смесь 25 фильтровали на Celite®, и удаляли растворитель в условиях вакуума с получением целевого продукта (84 мг, выход 74%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 10,24 (с, 1H), 8,64 (д, J=2 Гц, 1H), 8,00 (тд, J=8, 1 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 2H).

Примеры получения промежуточного продукта формулы (III_{ex}), способ VII

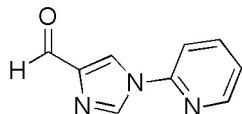
Синтез 1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегида



К раствору этил-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (204 мг, 0,86 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при -78°C в атмосфере аргона по каплям добавляли DIBAL-H (0,95 мл, 1M в DCM, 0,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при этой температуре, а затем добавляли дополнительное количество DIBAL-H 40 (0,95 мл, 1 M в DCM, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при -78°C, смесь гасили добавлением метанола и воды при -78°C. Затем, реакционную смесь фильтровали на Celite®, и промывали фильтрат дихлорметаном. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат с получением целевого продукта (146 мг, выход 88%) в виде белого 45 твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 10,24 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,40 (д, J=3 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=9, 4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=9, 7, 3 Гц, 1H).

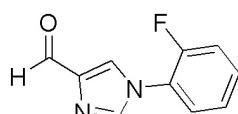
Примеры получения промежуточного продукта формулы (III_{aex}), способ VIII

Синтез 1-(пиридин-2-ил)-1Н-имиазол-4-карбальдегида



5 Смесь K_2CO_3 (283 мг, 2,05 ммоль), 2-бромпиридина (162 мг, 1,02 ммоль) и 1Н-имиазол-4-карбальдегида (108 мг, 1,128 ммоль) в DMF (5 мл) облучали микроволнами при 140°C в течение 1,5 ч. Добавляли воду, и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором 10 и водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом дихлорметан→30% метанол получали указанный в заголовке продукт (12 мг, выход 6%). 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ м.д.: 9,99 (с, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,46 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,37 (м, 1H).

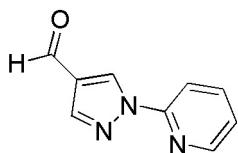
15 Синтез 1-(2-фторфенил)-1Н-имиазол-4-карбальдегида



20 К смеси S-пролина (48 мг, 0,416 ммоль) и CuI (79 мг, 0,416 ммоль) в атмосфере аргона добавляли безводн. DMSO (4 мл), и перемешивали смесь в течение 5 мин при к.т. Добавляли имиазол-4-карбальдегид (200 мг, 2,08 ммоль), 1-фтор-2-йодбензол (508 мг, 2,29 ммоль) и безводн. K_2CO_3 (863 мг, 6,24 ммоль), и нагревали смесь при 90°C в течение 25 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при к.т., добавляли DCM, и промывали нас. раствором NH_4Cl и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→гексан/этилацетат (1/1) получали указанный в заголовке продукт (73 мг, выход 18%). 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ м.д.: 9,97 (с, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,31 (м, 2H).

30 Примеры получения промежуточного продукта формулы (III_{ex}), способ IX

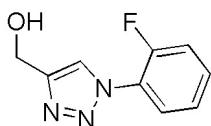
Синтез 1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида



35 К раствору 2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридина (128 мг, 0,88 ммоль) в DMF (0,7 мл) при 0°C добавляли $POCl_3$ (0,68 мл, 7,50 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, а затем нагревали при 95°C в течение 3 ч. Путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат получали целевой продукт (40 мг, выход 31%) в виде желтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ м.д.: 10,00, (с, 1H), 9,10 (д, $J=1$ Гц, 1H), 8,46 (ддд, $J=5, 2, 1$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (дт, $J=8, 1$ Гц, 1H), 7,22 (ддд, $J=8, 8, 5$ Гц, 1H), 7,30 (ддд, $J=8, 5, 1$ Гц, 1H).

45 Примеры получения промежуточного продукта формулы (VII_a_{ex}), способ XA

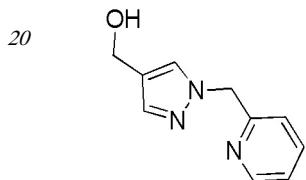
Синтез (1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола



5 К смеси 1-азидо-2-фторбензола (143 мг, 0,94 ммоль), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (29 мг, 0,12 ммоль) и аскорбата натрия (40 мг, 0,2 ммоль) в смеси $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 10 мл) добавляли пропаргиловый спирт (64 мг, 1,12 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , и экстрагировали смесь 10 EtOAc ; органическую фазу промывали насыщенным раствором NH_4Cl , солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом дихлорметан \rightarrow 10% метанол получали указанный в заголовке продукт (101 мг, выход 56%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ м.д.: 8,08 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,93 (тд, $J=8, 1$ Гц, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,26-7,35 (м, 2H), 15 4,90 (с, 2H), 2,94 (ушир.с, 1H).

Пример получения промежуточного продукта формулы (XVIIb_{ex}), способ XI

Синтез 1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанола

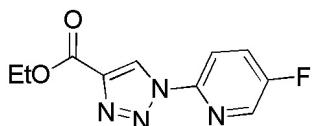


25 Этил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат: К раствору этил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (450 мг, 3,15 ммоль) в ацетоне (6,3 мл) добавляли K_2CO_3 (976 мг, 7,06 ммоль), гидрохлорид 2-(хлорметил)пиридина (516 мг, 3,15 ммоль) и ТВАИ (119 мг, 0,32 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали для удаления любых твердых веществ. Фильтрат концентрировали. Путем очистки методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан \rightarrow этилацетат получали целевой продукт (605 мг, выход 83%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ м.д.: 8,57 (д, $J=5$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,65 (тд, $J=8, 2$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=8, 5$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,30 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7$ Гц, 3H).

35 1-(Пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)метанол: К раствору этил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (597 мг, 2,58 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному при 0°C в условиях инертной атмосферы, по каплям добавляли LiAlH_4 (1M в THF, 2,58 мл, 2,58 ммоль). Раствор оставляли нагреваться при к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , и удаляли растворитель. 40 Добавляли воду и этилацетат, органическую фазу отбрасывали, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке продукта (320 мг, выход 65%). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ м.д.: 8,55 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,64 (тд, $J=7,8, 2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,21 (дд, $J=7,4, 4,7$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,40 45 (с, 2H), 4,59 (с, 2H).

Пример получения промежуточного продукта формулы (XVIIa_{ex}), способ XII

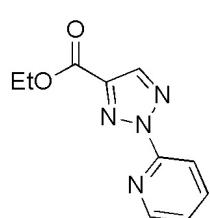
Синтез этил-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата



5 2-Азидо-5-фторпиридин: Во флакон для микроволновой обработки загружали раствор 2-бром-5-фторпиридина (0,52 г, 2,96 ммоль), NaN_3 (196 мг, 3,01 ммоль), аскорбата натрия (31 мг, 0,15 ммоль), CuI (57 мг, 0,30 ммоль), $\text{N,N}'$ -диметилэтилендиамина (49 мкл, 0,44 ммоль) и смесь $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (7/3, 12,4 мл), и облучали 10 смесь микроволнами при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке продукта (0,27 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ м.д.: 8,77 (тд, $J=3$, 1 Гц, 1Н), 8,06 (дд, $J=12$, 6 Гц, 1Н), 7,62 (ddd, $J=12$, 9, 3 Гц, 1Н).

15 Этил-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат: К смеси 2-азидо-5-фторпиридина (0,32 г, 1,97 ммоль) и $(\text{CuOTf})_2\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (112 мг, 0,20 ммоль) в атмосфере аргона добавляли безводный толуол (7,7 мл), а затем этилпропиолят (240 мкл, 2,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Толуол удаляли 20 в условиях пониженного давления, затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат получали целевой 25 продукт (450 мг, выход 97%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ м.д.: 9,00 (с, 1Н), 8,38 (д, $J=3$ Гц, 1Н), 8,27 (дд, $J=9$, 4 Гц, 1Н), 7,68 (ddd, $J=9$, 7, 3 Гц, 1Н), 4,47 (кв, $J=7$ Гц, 2Н), 1,44 (т, $J=7$ Гц, 3Н).

30 Пример получения промежуточного продукта формулы (XVIIIb_{ex}), способ XIII
Синтез этил-2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

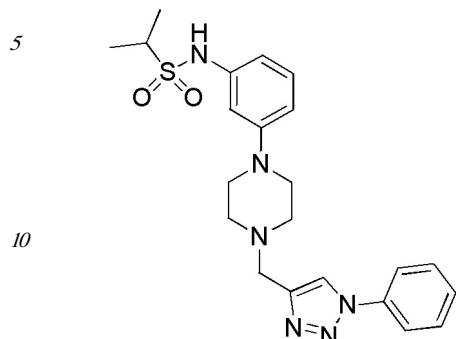


35 Во флакон для микроволновой обработки загружали этил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (250 мг, 1,50 ммоль), K_2CO_3 (416 мг, 3,01 ммоль), L-пролин (35 мг, 0,30 ммоль) и CuCl (15 мг, 0,15 ммоль). Из смеси удаляли воздух, обратно заполняли ее аргоном, добавляли DMSO (1,25 мл) и 2-бромпиридин (357 мг, 2,25 ммоль), и облучали 40 смесь микроволнами при 160°C в течение 40 мин. После охлаждения, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в условиях вакуума. Путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат 45 получали указанный в заголовке продукт (40 мг, выход 12%). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ м.д.: 8,65 (м, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,17 (м, 1Н), 7,94 (м, 1Н), 7,41 (м, 1Н), 4,48 (кв, $J=7$ Гц, 2Н), 1,44 (т, $J=7$ Гц, 3Н).

Примеры синтеза

Пример получения соединений общей формулы (I_{ex}), способ I

Пример 1: N-(3-((1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид

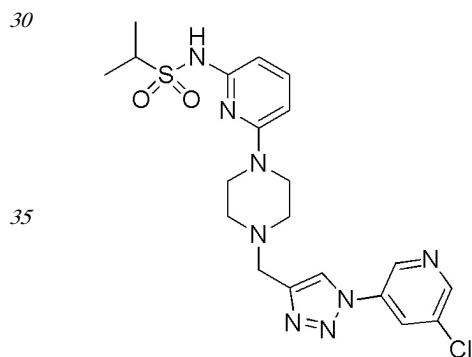


К суспензии гидрохлорида N-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида (1,06 г, 2,99 ммоль) в дихлорэтане (60 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,09 мл, 11,98 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (0,67 г, 3,91 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (1,34 г, 6,03 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Добавляли дихлорметан, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Путем очистки методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→этилацетат получали указанный в заголовке продукт (1,22 г, выход 93%). Время удерживания согласно HPLC: 5,61 мин; HRMS: 441,2068 (M+H).

Этот способ использовали для получения примеров 1, 3-45, 47-49, 51-55, 57-73 формулы (I_{ex}).

Пример получения соединений общей формулы (Ia_{ex}), способ IIВ

Пример 2: N-(6-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид



Смесь N-(6-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (55 мг, 0,17 ммоль), 3-азидо-5-хлорпиридины (40 мг, 0,25 ммоль), CuSO₄·5H₂O (4,3 мг, 0,017 ммоль) и аскорбата натрия (6,7 мг, 0,034 ммоль) в смеси t-BuOH/H₂O (1/1, 6 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток. К реакционной смеси добавляли этилацетат, промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Путем проведения очистки методом фланш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан→ацетон получали указанный в заголовке продукт (66 мг, выход 81%). Время удерживания согласно HPLC: 5,27 мин; HRMS: 475,1433 (M-H).

Этот способ использовали для получения примеров 2, 46, 50, 56 формулы (Ia_{ex}).

Таблица примеров с результатами HRMS и данными связывания с μ -опиоидным рецептором и σ 1-рецептором:

HPLC:

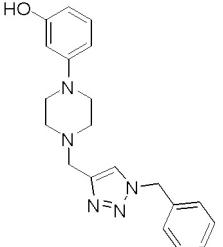
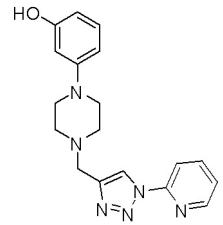
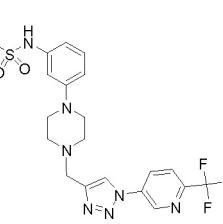
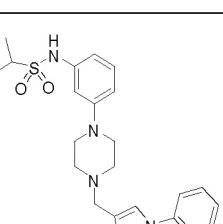
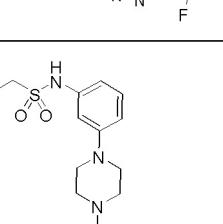
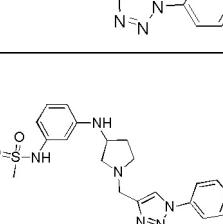
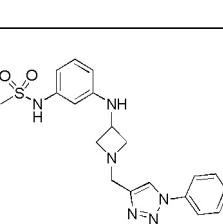
5 колонка: Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6×150 мм, 5 мкм, скорость потока: 1 мл/мин; A: H₂O (0,05% TFA), B: ACN.

изократическое элюирование 95% B в течение 5 мин.

10 HRMS:

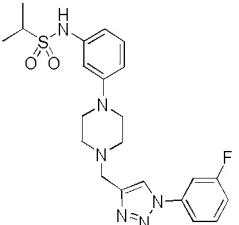
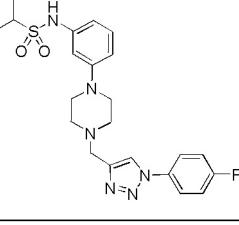
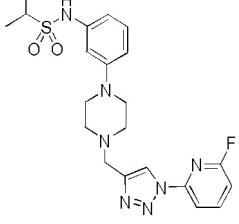
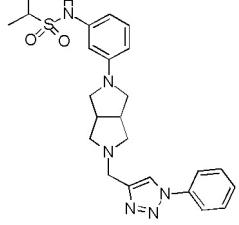
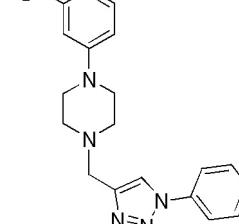
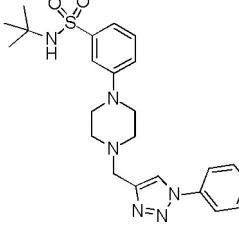
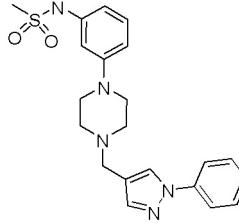
Тип источника: ESI; Полярность иона: положительная или отрицательная

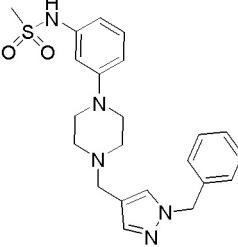
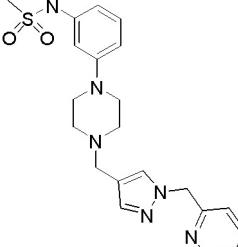
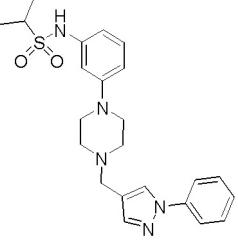
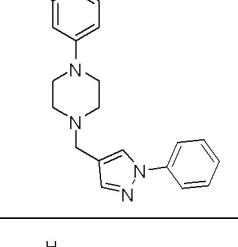
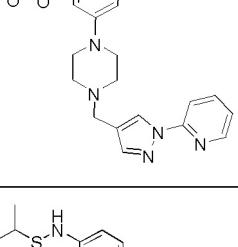
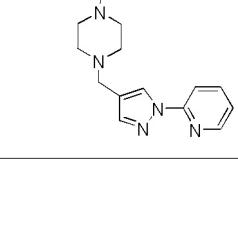
Пример	Структура	Химическое название	Время удерж. (мин)	HRMS
15 1		N-(3-(4-((1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид	5,61	441,2068 (M+H)
20 2		N-(6-(4-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид	5,27	475,1433 (M-H)
25 3		N-(3-(4-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид	5,26	425,1758 (M-H)
30 4		N-(3-(4-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид	5,22	413,1766 (M+H)
40 5		3-(4-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенол	5,12	334,1672(M-H)
45				

5	6	 <p>3-(4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенол</p>	5,11	348,1828 (M-H)
10	7	 <p>3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенол</p>	4,73	335,1620(M-H)
15	8	 <p>N-(3-(4-((1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид</p>	5,49	482,1585 (M+H)
20	9	 <p>N-(3-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид</p>	5,59	459,1973 (M+H)
25	10	 <p>N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)этансульфонамид</p>	5,38	427,1913 (M+H)
30	11	 <p>N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамид</p>	5,21	411,1601 (M-H)
35	12	 <p>N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)метансульфонамид</p>	5,19	399,1609 (M+H)

5	13		N-(3-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)heksahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil metansulfonamid	5,43	439,1918 (M+H)
10	14		N-(3-(metil(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)amino)fenil)metansulfonamid	5,40	427,1917 (M+H)
15	15		N-(3-(metil(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)azetidin-3-il)amino)fenil)metansulfonamid	5,35	413,1763 (M+H)
20	16		N-(3-(4-((1-(piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperazin-1-il)fenil propan-2-sulfonamid	4,86	456,2187 (M+H)
25	17		N-(3-(4-((1-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperazin-1-il)fenil)propan-2-sulfonamid	5,26	442,2032 (M+H)
30	18		1,1,1-triflortor-N-(3-(4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperazin-1-il)fenil)metansulfonamid	6,14	467,1 (M+H)
35	19		N-(3-(4-((1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperazin-1-il)fenil)propan-2-sulfonamid	5,49	460,1928 (M+H)
40					
45					

5	20	<p>Chemical structure 20: N-(3-((4-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)phenyl)cyclopropansulfonamide</p>	5,14	437,1 (M-H)
10	21	<p>Chemical structure 21: N-(3-((4-((1-(3-fluoropyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)phenyl)propan-2-sulfonamide</p>	5,17	460,1936 (M+H)
15	22	<p>Chemical structure 22: N-(3-((4-((1-(4-fluoropyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)phenyl)propan-2-sulfonamide</p>	5,49	460,1934 (M+H)
20	23	<p>Chemical structure 23: N-(3-((1R,5S)-3-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)phenyl)metansulfonamide</p>	5,30	439,1912 (M+H)
25	24	<p>Chemical structure 24: N-(3-((2-(pyridin-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)propan-2-sulfonamide</p>	5,18	442,2028 (M+H)
30	25	<p>Chemical structure 25: N-(3-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)metansulfonamide</p>	5,35	427,2 (M+H)
35	26	<p>Chemical structure 26: N-(3-(methyl(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrrolidin-3-yl)amino)phenyl)propan-2-sulfonamide</p>	5,81	455,2236 (M+H)

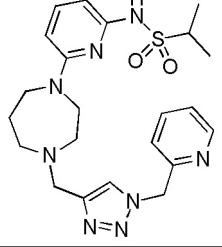
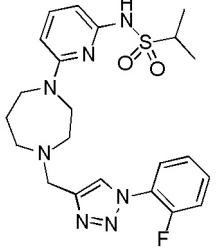
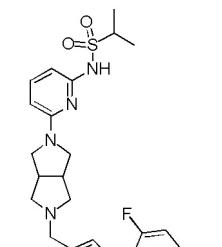
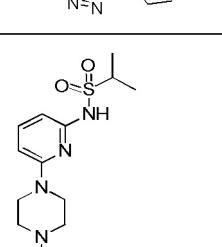
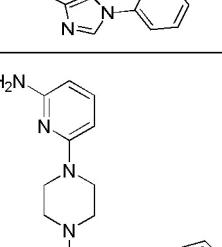
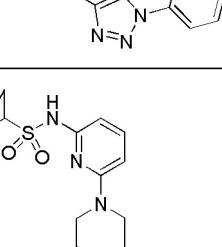
5	27		N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид	5,78	459,1980 (M+H)
10	28		N-(3-(4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид	5,74	459,1981 (M+H)
15	29		N-(3-(4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид	5,56	458,1781 (M-H)
20	30		N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1Н)-ил)пропан-2-сульфонамид	5,88	465,2 (M-H)
25	31		3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилин	4,45	335,1983 (M+H)
30	32		N-трет-бутил-3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензолсульфонамид	5,01	455,2227 (M+H)
40	33		N-(3-(4-((1-фенил-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид	4,88	410,1666 (M-H)
45					

5	34		N-(3-(4-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид	5,29	424,1813 (M-H)
10	35		N-(3-(4-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид	4,27	425,1767 (M-H)
15	36		N-(3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид	5,69	438,1963 (M-H)
20	37		3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенол	5,26	333,1720 (M-H)
25	38		N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамид	5,04	413,1755 (M+H)
30	39		N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид	5,12	441,2083 (M+H)

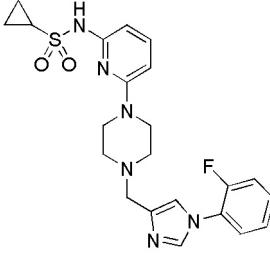
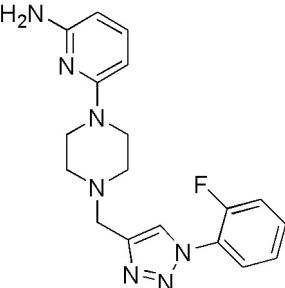
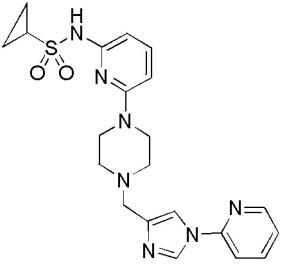
5	40	<p>Chemical structure 40: N-(3-(4-((1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl)propan-2-sulfonamide</p>		5,09	452,2120 (M-H)
10	41	<p>Chemical structure 41: N-(6-((4-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methylsulfonamide</p>		5,10	414,1721 (M+H)
15	42	<p>Chemical structure 42: N-(6-((4-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide</p>		5,47	442,2022 (M+H)
20	43	<p>Chemical structure 43: N-(6-((4-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide</p>		5,54	460,1922 (M+H)
25	44	<p>Chemical structure 44: N-(6-((4-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclopropylsulfonamide</p>		5,47	458,1768 (M+H)
30	45	<p>Chemical structure 45: N-(6-((4-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanoamide</p>		5,30	410,2092 (M+H)
35					
40					

5	46		N-(6-(4-((1-(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide	5,23	456,1819 (M+H)
10	47		N-(6-(4-((1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide	5,27	442,1 (M+H)
15	48		N-(6-(4-((1-(2,6-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide	5,48	478,1 (M+H)
20	49		N-(6-(4-((1-(3,4-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide	5,70	478,1 (M+H)
25	50		N-(6-(4-((1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide	5,82	494,1549 (M+H)
30	51		N-(6-(4-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclopropylsulfonamide	5,35	440,1861 (M+H)
35	52		N-(5-chloro-6-(4-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamide	5,69	476,1636 (M+H)
40					
45					

5	53	<p>Chemical structure 53: N-(6-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)heksagidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-il)propaan-2-sulfonynamid</p>	5,55	468,2179 (M+H)
10	54	<p>Chemical structure 54: N-(6-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)heksagidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-il)propaan-2-sulfonynamid</p>	5,51	482,2335 (M+H)
15	55	<p>Chemical structure 55: N-(6-((1-(pyridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)heksagidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-il)propaan-2-sulfonynamid</p>	4,84	483,2284 (M+H)
20	56	<p>Chemical structure 56: N-(6-((4-((1-(5-metoksi)pyridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperazin-1-il)pyridin-2-il)propaan-2-sulfonynamid</p>	5,01	473,2068 (M+H)
25	57	<p>Chemical structure 57: N-(6-((4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)pyridin-2-il)propaan-2-sulfonynamid</p>	5,54	456,2182 (M+H)
30	58	<p>Chemical structure 58: N-(6-((4-((1-(5-klor)pyridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperazin-1-il)pyridin-2-il)propaan-2-sulfonynamid</p>	5,59	477,1580 (M+H)

5	59		N-(6-((1-(4-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)amino	4,80	493,2111 (M+Na)
10	60		N-(6-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamid	5,57	474,2094 (M+H)
15	61		N-(6-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamid	5,57	486,2079 (M+H)
20	62		N-(6-((1-(2-aminophenyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-sulfonamid	4,89	442,2018 (M+H)
25	63		6-((1-(2-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-amine	4,40	336,1922 (M+H)
30	64		N-(6-((1-(3-fluoropyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclopropylsulfonamid	5,03	457,1562 (M-H)
35					
40					
45					

5	65		N-(6-(4-((1-(2,5-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclonapsulfonamide	5,56	476,1680 (M+H)
10	66		N-(6-(4-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclonapsulfonamide	5,72	472,1907 (M+H)
15	67		N-(6-(4-((1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclonapsulfonamide	5,82	509,1684 (M+H)
20	68		N-(6-(4-((1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclonapsulfonamide	6,04	508,1738 (M+H)
25	69		N-(6-(4-((1-(2-fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclonapsulfonamide	6,05	524,0 (M-H)
30	70		N-(6-(4-((1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)cyclonapsulfonamide	5,25	439,1932 (M+H)

5	71		N-(6-((1-(2-fluorophenyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylcyclopropansulfonamide	5,34	457,1824 (M+H)
10	72		6-((1-(2-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-amin	4,25	376,1653 (M+Na)
15	73		N-(6-((1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylcyclopropansulfonamide	4,94	440,1863 (M+H)

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Фармакологическое исследование

Радиолигандный анализ человеческого σ_1 рецептора

Для исследования свойств связывания лигандов σ_1 рецептора с человеческим σ_1

рецептором, использовали трансфицированные HEK-293 мембранны и $[^3\text{H}]$ (+)-пентазоцин (Perkin Elmer, NET-1056) в качестве радиолиганда. Анализ проводили с 7 мкг супензии мембранны и 5 нМ $[^3\text{H}]$ (+)-пентазоцина в отсутствие или в присутствии либо буфера, либо 10 мкМ галоперидола для общего и неспецифического связывания, соответственно. Буфер для связывания содержал 50 мМ Tris-HCl при pH 8. Планшеты инкубировали при температуре 37°C в течение 120 минут. После периода инкубации, реакционную смесь переносили в FC планшеты MultiScreen HTS (Millipore), фильтровали, и трижды промывали планшеты ледяным 10 мМ Tris-HCl (pH 7,4). Фильтры высушивали и считывали на сцинтилляционном счетчике MicroBeta (Perkin-Elmer) с эффективностью счета приблизительно 40% с использованием жидкого сцинтилляционного коктейля EcoScint.

Радиолигандный анализ μ -опиоидного рецептора человека

Для исследования свойств связывания лигандов μ -опиоидного рецептора с μ -опиоидным рецептором человека использовали трансфицированные CHO-K1 клеточные мембранны и $[^3\text{H}]$ -DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) в качестве радиолиганда. Анализ проводили с 20 мкг супензии мембранны и 1 нМ $[^3\text{H}]$ -DAMGO в отсутствие или в присутствии либо буфера, либо 10 мкМ налоксона для общего и неспецифического связывания, соответственно. Буфер для связывания содержал 50 мМ Tris-HCl, 5 мМ MgCl₂ при pH 7,4. Планшеты инкубировали при температуре 27°C в течение 60 минут.

После периода инкубации, реакционную смесь переносили FC планшеты MultiScreen HTS (Millipore), фильтровали, и трижды промывали планшеты ледяным 10 mM Tris-HCl (pH 7,4). Фильтры высушивали и считывали на сцинтилляционном счетчике MicroBeta (Perkin-Elmer) с эффективностью счета приблизительно 40% с использованием жидкого сцинтилляционного коктейля EcoScint.

5 Результаты:

Поскольку настоящее изобретение нацелено на предоставление соединения или химически родственных серий соединений, которые действуют в качестве двойных лигандов σ_1 рецептора и μ -опиоидного рецептора, наиболее предпочтительным 10 вариантом осуществления являются выбранные соединения, которые действуют в качестве двойных лигандов σ_1 рецептора и μ -опиоидного рецептора, и в особенности соединения, которые характеризующиеся связыванием, выраженным в виде $K_i < 100$ нМ для обоих рецепторов, более предпочтительно < 500 нМ, еще более предпочтительно < 100 нМ.

15 Следующая шкала, адаптированная для отображения связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором, выражена в виде K_i :

+ - значение и $K_i-\mu$, и $K_i-\sigma_1 >= 500$ нМ

20 ++ одно значение $K_i < 500$ нМ, тогда как другое $K_i >= 500$ нМ

+++ оба значения $K_i-\mu$ и $K_i-\sigma_1 < 500$ нМ

++++ оба значения $K_i-\mu$ и $K_i-\sigma_1 < 100$ нМ

25 Все соединения, полученные в настоящей заявке, обладают связыванием с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором: в частности, были продемонстрированы следующие результаты связывания:

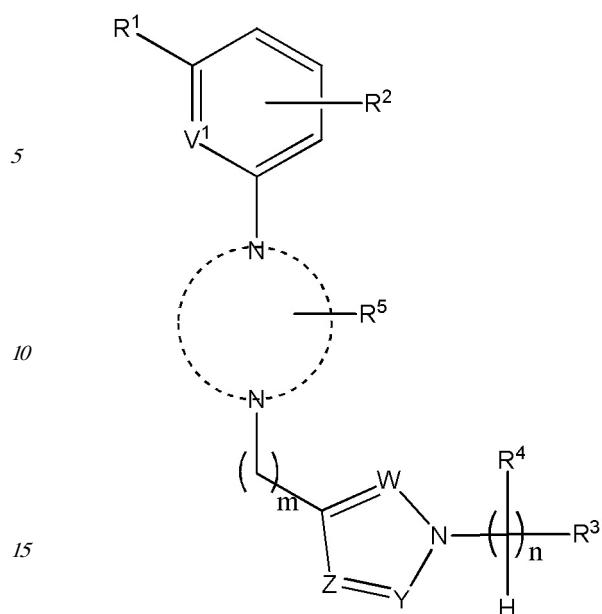
Пример	Двойное связывание с μ и σ_1
1	++++
2	++
3	++
4	+++
5	++
6	++
7	++
8	+
9	++++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++++
15	+++
16	++
17	+++
18	+
19	++
20	++++
21	++
22	++
23	++
24	+
25	+++

	26	++++
	27	++++
	28	+++
	29	+++
5	30	++++
	31	+
	32	++
	33	++++
	34	+++
	35	++
10	36	++++
	37	++++
	38	+++
	39	++++
	40	+++
	41	++
15	42	+++
	43	++
	44	+++
	45	++
	46	++
	47	+++
20	48	++
	49	++
	50	++
	51	+++
	52	+++
	53	+++
25	54	++
	55	++
	56	++
	57	++++
	58	++
	59	++
30	60	+++
	61	++
	62	+++
	63	+
	64	++
	65	++
35	66	++
	67	++
	68	++
	69	++
	70	+++
	71	+++
40	72	++
	73	+++

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы IV

45



(IV)

где

m равно 1;

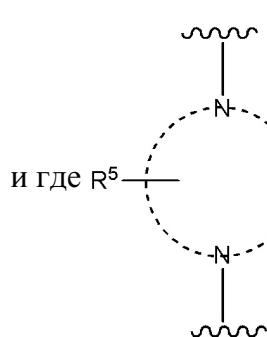
n равно 0 или 1;

V¹ выбирают из азота или углерода;R¹ представляет собой гидроксил, -NR⁶R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -NR⁶COR⁷ или -S(O)₂NR⁶R⁷;R² представляет собой водород;R³ представляет собой замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный гетероциклик пиридин;где упомянутый фенил в R³, будучи замещенным фенилом, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими атомами галогена и -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими атомами галогена;где упомянутый пиридин в R³, будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -OC₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими атомами галогена или -C₁₋₄алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими атомами галогена;R⁴ представляет собой водород;R⁵ представляет собой водород или CH₃;R⁶ представляет собой водород; иR⁷ выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом и незамещенным C₃₋₆циклоалкилом,где упомянутый алкил в R⁷, будучи замещенным, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br и I;

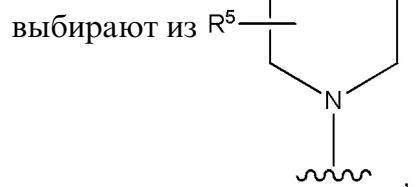
и W, Y и Z независимо друг от друга выбирают из N или CH, причем только 1 или 2

из них представляют собой CH;

5

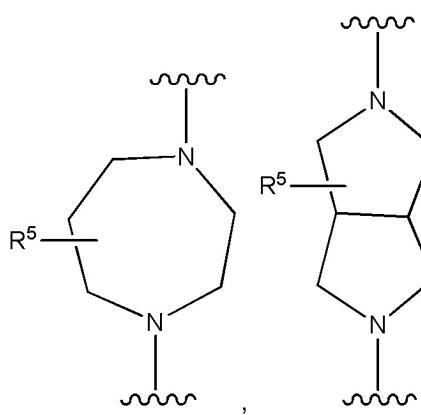


10

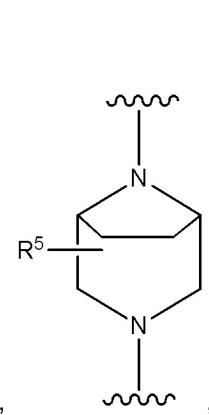


выбирают из R⁵-

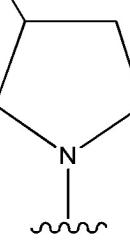
15



20

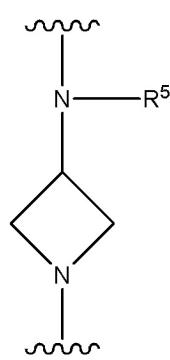


R⁵-N



, и

25



30

;

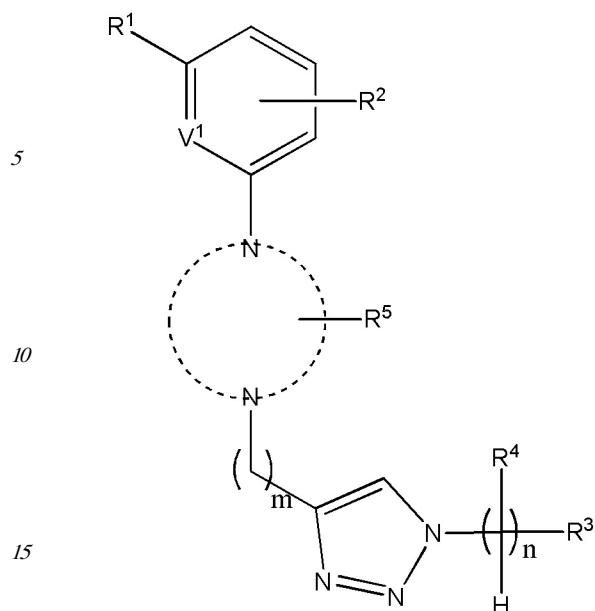
или его соответствующая фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение в соответствии с формулой V

35

40

45



(V)

где

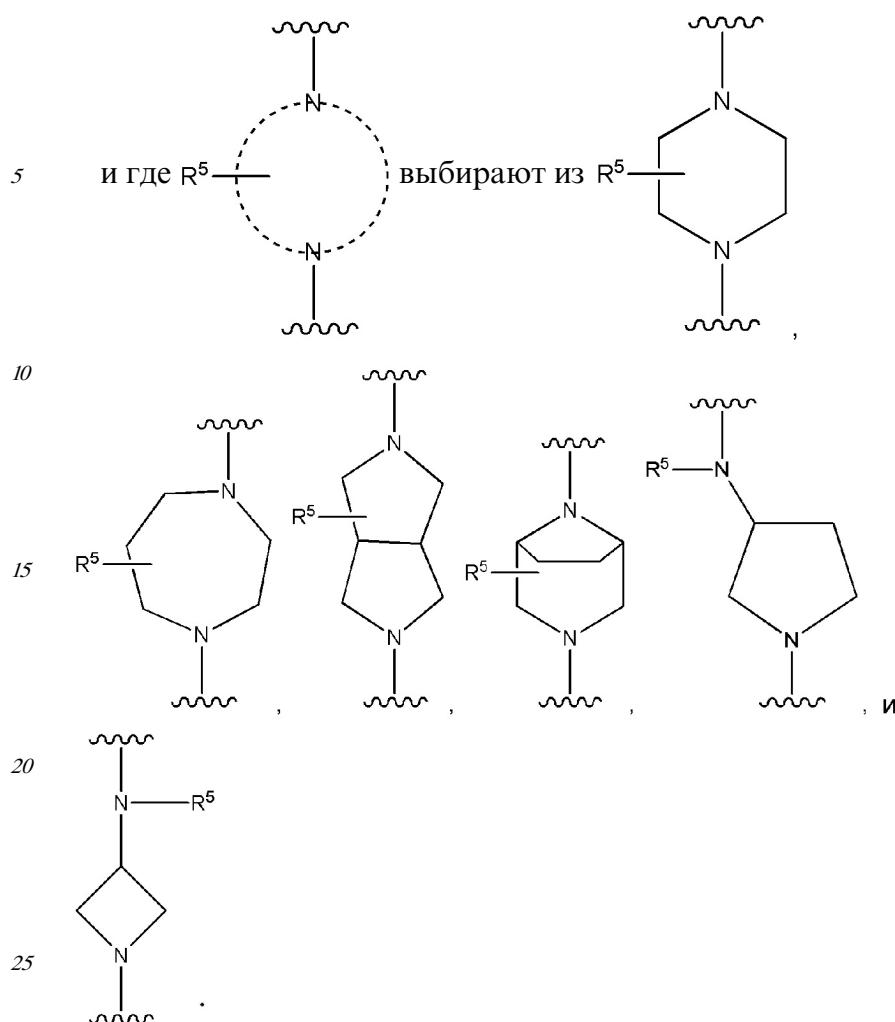
m равно 1;

n равно 0 или 1;

V¹ выбирают из азота или углерода;R¹ представляет собой гидроксил, -NR⁶R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -NR⁶COR⁷ или S(O)₂NR⁶R⁷;R² представляет собой водород;R³ представляет замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный пиридин;R⁴ представляет собой водород;R⁵ представляет собой водород или CH₃;R⁶ представляет собой водород; иR⁷ выбирают из группы, образованной водородом, незамещенным C₁₋₆алкилом изамещенным или незамещенным C₃₋₆циклоалкилом;

40

45



3. Соединение по п. 1, где

m равно 1;

n равно 0 или 1;

V^1 выбирают из азота или углерода;

R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$ или $-NR^6COR^7$;

R^2 представляет собой водород;

R^3 выбирают из замещенного или незамещенного фенила или из замещенного или незамещенного пиридина;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород или CH_3 ;

R^6 представляет собой водород; и

R^7 выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного циклопропила.

4. Соединение по п. 1, где

m равно 1;

n равно 0 или 1;

V^1 выбирают из азота или углерода;

5 R^1 представляет собой гидроксил или $-NR^6S(O)_2R^7$;

6 R^2 представляет собой водород;

7 R^3 выбирают из замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного пиридина;

8 R^4 представляет собой водород;

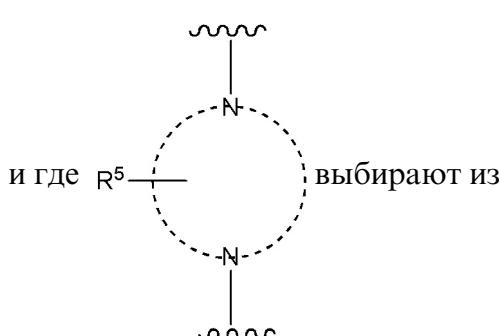
9 R^5 представляет собой водород или CH_3 ;

10 R^6 представляет собой водород; и

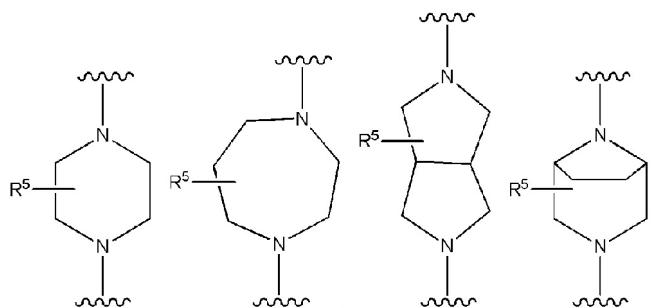
11 R^7 выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного циклопропила;

12 и W , Y и Z независимо друг от друга выбирают из N или CH , при этом только 1 или 2 из них представляют собой CH ;

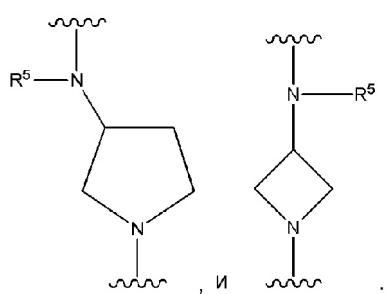
15



20



30



35

34 5. Соединение по п. 2, где

35 m равно 1;

36 n равно 0 или 1;

37 V^1 выбирают из азота или углерода;

45

38 R^1 представляет собой гидроксил, $-NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-NR^6COR^7$ или $S(O)_2NR^6R^7$;

39 R^2 представляет собой водород;

40 R^3 выбирают из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или

незамещенного пиридина;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород или CH_3 ;

⁵ R^6 представляет собой водород; и

R^7 выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного циклопропила.

6. Соединение по п. 2, где

¹⁰ m равно 1;

n равно 0 или 1;

V^1 выбирают из азота или углерода;

R^1 представляет собой гидроксил или $-NR^6S(O)_2R^7$;

¹⁵ R^2 представляет собой водород;

R^3 выбирают из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридина;

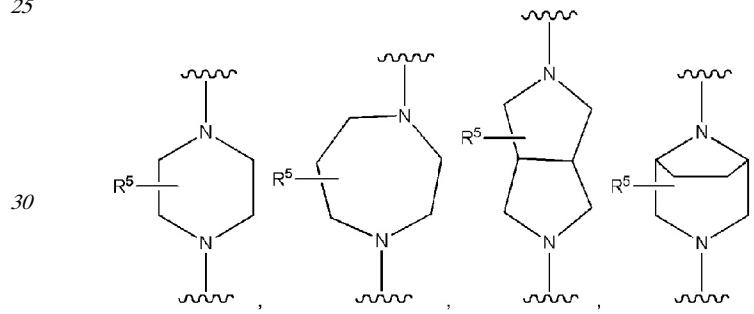
R^4 представляет собой водород;

²⁰ R^5 представляет собой водород или CH_3 ;

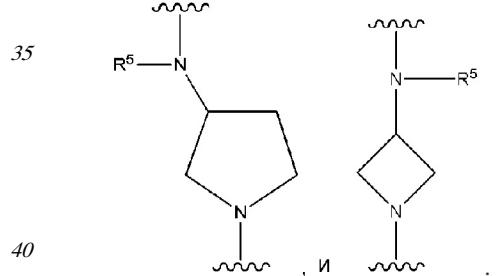
R^6 представляет собой водород; и

R^7 выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного циклопропила;

²⁵



³⁵



⁴⁰

7. Соединение по п. 1, выбранное из

- N -(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

⁴⁵ - N -(6-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N -(3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N -(3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

- 3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- 3-(4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- 3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

5 - N-(3-(4-((1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

10 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

15 этансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)

20 метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

25 - 1,1,1-трифторм-Н-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

30 циклопропансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(4-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

35 - N-(3-((1R,5S)-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(4-((2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)

40 метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

45 - N-(3-(4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - 3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилина,
 - N-трет-бутил-3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензолсульфонамида,
 - N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - 3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
 - N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((1-бензил-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метансульфонамида,
 - N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропионамида,
 - N-(6-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(2,6-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
 - N-(5-хлор-6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(5-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(6-(5-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(5-метоксиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- 5 - N-(6-((1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(пиридин-2-илметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-10 2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1H-имиазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида;
- 15 - 6-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-амина,
- N-(6-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(6-((1-(2,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- 20 - N-(6-((1-(2-фтор-5-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(6-((1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(6-((1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-25 2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(6-((1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- N-(6-((1-фенил-1H-имиазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- 30 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1H-имиазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,
- 6-((1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-амина, и
- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1H-имиазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)пиридин-2-ил)35 циклогексансульфонамида;
- предпочтительно из
- N-(3-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(6-((1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)40 пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,
- N-(3-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- 45 - 3-((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенола,
- 3-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенола,
- 3-((1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенола,
- N-(3-((1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пiperазин-1-ил)фенил)

пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

этансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)

5 метансульфонамида,

- N-(3-(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2
1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,

10 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)
метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)
метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-пиридин-2-илметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

15 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

20 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

циклогексансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-4-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

25 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1R,5S)-3-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-
8-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(4-((2-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

30 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

35 пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
пропан-2-сульфонамида,

40 - N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2
1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-трет-бутил-3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)
бензолсульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

45 - N-(3-(4-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)
метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-

сульфонамида,

- 3-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
- N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)

метансульфонамида,

- 5 - N-(3-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-((1-бензил-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-

сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

- 10 метансульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

15 - N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропионамида,

- N-(6-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-

- 20 2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(2,6-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- 25 - N-(6-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

- 30 циклопропансульфонамида,

- N-(5-хлор-6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- 35 - N-(6-(5-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)

- 40 пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- 45 - N-(6-((1-(пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и
- N-(6-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида;
- 5 более предпочтительно из
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - 3-((4-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
 - N-(3-((4-((1-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)этансульфонамида,
 - N-(3-((1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-иламино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,
 - 45 - 3-((4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,
 - N-(3-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
 - N-(3-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-

2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-бензил-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

5 метансульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

10 - N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)

15 пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

20 - N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклогексансульфонамида,

- N-(5-хлор-6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2

25 (1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(6-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

30 - N-(6-(5-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и

- N-(6-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида,

наиболее предпочтительно из

35 - N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(4-((1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)

40 метансульфонамида,

- N-(3-(4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)циклогексансульфонамида,

- N-(3-(метил(1-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)пропан-2-сульфонамида,

45 - N-(3-(4-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

- N-(3-(5-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида,

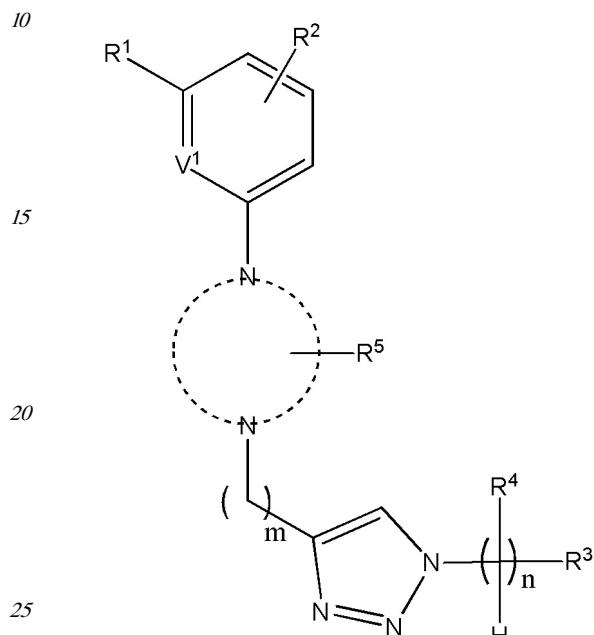
- N-(3-((4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)метансульфонамида,
- N-(3-((4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-
сульфонамида,

- 3-((4-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенола,

5 - N-(3-((4-((1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамида, и

- N-(6-((4-((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)пиридин-2-ил) пропан-2-сульфонамида.

8. Способ получения соединения по п. 2 в соответствии с формулой V

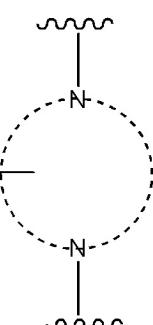


(V),

30

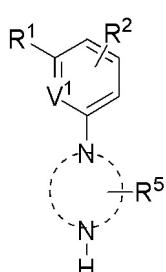
где значения R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n и m, а также R⁵ определены в п. 2,

35



при котором осуществляют взаимодействие соединения формулы VIII или его подходящей соли, такой как гидрохлорид,

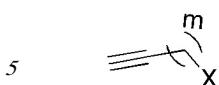
40



45

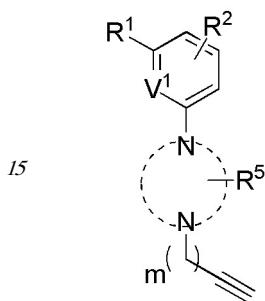
(VIII),

где значения R^1 , R^2 и R^5 определены в п. 2, с соединением в соответствии с формулой X в условиях стадии 2



(X),

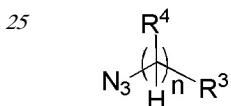
где значение m определено в п. 2, с получением соединения в соответствии с формулой
10 IX



20 (IX)

где значения R^1 , R^2 , R^5 и m определены в п. 2,

с последующим взаимодействием упомянутого соединения в соответствии с формулой
IX с соединением в соответствии с формулой XI в условиях стадии 3



(XI)

30 где значения R^3 , R^4 и n определены в п. 2, в условиях стадии 3 с получением соединения
в соответствии с формулой (V),

где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, или сульфат,

35 где взаимодействие упомянутых соединений общей формулы (VIII) с упомянутыми
соединениями формулы (X) на стадии 2 проводят в присутствии основания в аprotонном
растворителе; где предпочтительно основание представляет собой Et_3N , аprotонный
растворитель представляет собой тетрагидрофуран (THF), и/или взаимодействие
предпочтительно проводят в температурном диапазоне 25°C-75°C;

40 где взаимодействие упомянутых соединений общей формулы (IX) с упомянутыми
соединениями формулы (XI) на стадии 3 проводят в присутствии соли меди и аскорбата
натрия в смеси протонного органического растворителя и воды; где предпочтительно
соль меди представляет собой $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, а смесь протонного органического
растворителя и воды представляет собой смесь *трет*-BuOH/ H_2O =1/1, и/или взаимодействие
предпочтительно проводят при комнатной температуре.

45 9. Фармацевтическая композиция для применения в качестве лекарственного средства
для лечения боли, опосредованной двойной активностью связывания с σ_1 рецептором
и μ -опиоидным рецептором, которая содержит терапевтически эффективное соединение
по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически

приемлемый носитель, адьювант или основу.

10. Соединение по п. 1 для применения в качестве лекарственного средства для лечения боли, опосредованной двойной активностью связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором.

⁵ 11. Соединение по п. 2 для применения в качестве лекарственного средства для лечения боли, опосредованной двойной активностью связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором.

¹⁰ 12. Применение соединения по п. 1 для получения лекарственного средства для лечения боли, опосредованной двойной активностью связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором.

13. Применение соединения по п. 2 для получения лекарственного средства для лечения боли, опосредованной двойной активностью связывания с σ_1 рецептором и μ -опиоидным рецептором.

15

20

25

30

35

40

45