

RU 2664705 C2



(19) RU (11) 2 664 705<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
*A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 231/42* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*A61K 31/415* (2018.05); *A61K 31/427* (2018.05); *A61K 31/433* (2018.05); *A61K 31/506* (2018.05); *C07D 417/04* (2018.05); *C07D 401/04* (2018.05); *C07D 231/42* (2018.05); *A61P 43/00* (2018.05)

(21)(22) Заявка: 2015130950, 14.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.01.2014

Дата регистрации:  
21.08.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.01.2013 ЕР 13151632.0

(43) Дата публикации заявки: 21.02.2017 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 21.08.2018 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.08.2015

(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2014/050526 (14.01.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/111356 (24.07.2014)

Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(72) Автор(ы):

БИССАНЦ Катерина (FR),  
ГРУНДШОБЕР Кристоф (CH),  
НЕТТЕКОФЕН Маттиас (DE),  
ПЛАНШЕР Жан-Марк (FR),  
ВИФИАН Вальтер (CH)

(73) Патентообладатель(и):

Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

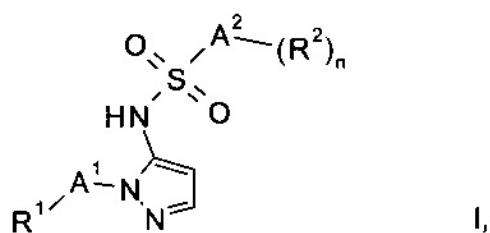
(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: GB 893755 A 11.04.1962. GB 865341  
A 12.04.1961. GB 1054278 A 11.01.1967.  
ROSSATO G. et al. Probing small-molecule  
binding to cytochrome P450 2D6 and 2C9: an  
in silico protocol for generating toxicity alerts.  
ChemMedChem. 2010 Dec. 3; 5(12): 2088-101  
[он лайн] [найдено 09.11.2017] (найдено из  
интернет: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21038340](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21038340)) с. (см. прод.)

## (54) АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ОКСИТОЦИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Группа изобретений включает новые  
производные бензолсульфонамида,  
фармацевтические композиции заявленных  
соединений и применение соединения формулы  
(I) в качестве агониста рецептора окситоцина и  
их применение для производства лекарственного  
средства с активностью агониста рецептора  
окситоцина. Технический результат: соединения  
формулы (I) обладают хорошим средством к

рецептору окситоцина. Группа изобретений может  
найти применение в лечении аутизма, стресса,  
включая посттравматическое стрессовое  
расстройство, тревожности, включая тревожные  
расстройства и депрессию, шизофрении,  
психических расстройств и потери памяти,  
алкогольной абстиненции, наркозависимости и  
для лечения синдрома Прадера-Вилли. 6 н. и 2  
з.п. ф-лы, 3 табл., 26 пр.



(56) (продолжение):

2097, реферат, табл. 3. RU 2366657 C2 10.09.2009. RING RH et al. Receptor and behavioral pharmacology of WAY-267464, a non-peptide oxytocin receptor agonist. *Neuropharmacology* 2010 Jan; 58(1): 69-77, реферат [он лайн] [найдено 09.11.2017] (найдено из интернета: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615387](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615387)). EP 2221298 A1 25.08.2010.

RU 2664705 C2



(19) RU (11) 2 664 705<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 231/42* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC  
*A61K 31/415* (2018.05); *A61K 31/427* (2018.05); *A61K 31/433* (2018.05); *A61K 31/506* (2018.05); *C07D 417/04* (2018.05); *C07D 401/04* (2018.05); *C07D 231/42* (2018.05); *A61P 43/00* (2018.05)

(21)(22) Application: 2015130950, 14.01.2014

(24) Effective date for property rights:  
14.01.2014

Registration date:  
21.08.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
17.01.2013 EP 13151632.0

(43) Application published: 21.02.2017 Bull. № 6

(45) Date of publication: 21.08.2018 Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: 17.08.2015

(86) PCT application:  
EP 2014/050526 (14.01.2014)

(87) PCT publication:  
WO 2014/111356 (24.07.2014)

Mail address:  
197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-PATENT",  
M.V. Khmara

(72) Inventor(s):

BISSANTS Katerina (FR),  
GRUNDSHOBER Kristof (CH),  
NETTEKOFEN Mattias (DE),  
PLANSHER Zhan-Mark (FR),  
VIFIAN Valter (CH)

(73) Proprietor(s):

F. KHOFFMANN-LYA ROSH AG (CH)

RU

2664705

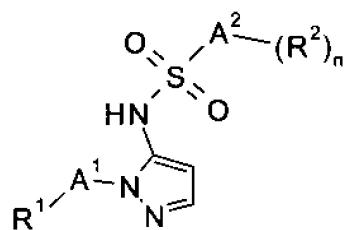
C2

(54) OXYTOCINE RECEPTOR AGONISTS FOR THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions includes the novel benzene-sulfonamide derivatives, the claimed compounds pharmaceutical compositions, and the compound of formula (I) use as the oxytocin receptor agonist and their use for the medicinal preparation with the oxytocin receptor agonist activity manufacturing. Technical result: compounds of formula (I) have the good oxytocin receptor affinity



EFFECT: group of inventions can find application in the treatment of autism, stress, including post-traumatic stress disorder, anxiety, including anxiety disorders and depression, schizophrenia, mental

R U 2 6 6 4 7 0 5 C 2

disorders and memory losses, alcohol abstinence, drug addiction and for the Prader-Willi syndrome treatment.

8 cl, 3 tbl, 26 ex

R U 2 6 6 4 7 0 5 C 2

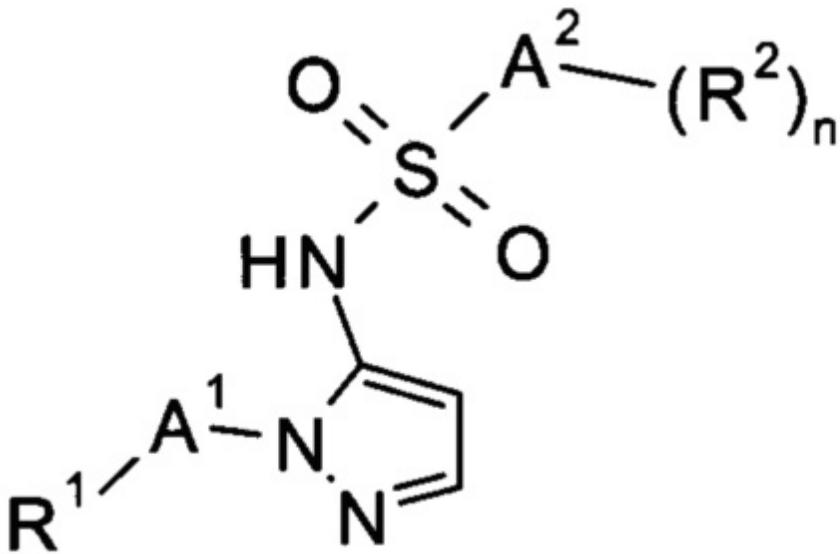
Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I

5

10

15

I,



в которой

20  $A^1$  представляет собой фенил или пяти- или шестичленную гетероарильную группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или S;

$R^1$  представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном или циклоалкилом;

$A^2$  представляет собой фенил;

25  $R^2$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую алcoxигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном,  $S(O)_2$ -низший алкил, замещенный галогеном;

п равно 1 или 2;

30 или к его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, к рацемической смеси или его соответствующему энантиомеру и/или его оптическим изомерам для 35 лечения аутизма, стресса, включая посттравматическое стрессовое расстройство, тревожности, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрении, психических расстройств и потери памяти, алкогольной абстиненции, наркозависимости, и для лечения синдрома Прадера-Вилли.

35 Замещенные бензол-сульфонамиды, содержащие пиразольную группу, описаны в литературе, например в: WO 2010118063, BE 655242, US 3014038, GB 893755, DE 1115739, DE 1115261 и GB 865341, как желчегонные средства и для применения в лечении рака и гипогликемии, для применения в целях нормализации острых и хронических нарушений печени и для активации функции печени при печеночной недостаточности.

40 Обнаружили, что соединения по настоящему изобретению представляют собой агонисты рецептора окситоцина, и являются аналогами окситоцина, которые сохраняют биологическую активность окситоцина. Молекулы таких аналогов способны оказывать действие, аналогичное эндогенному окситоцину, включая связывание с рецептором окситоцина. Аналоги окситоцина имеют совершенно новую молекулярную структуру.

45 Окситоцин представляет собой девятиаминокислотный циклический пептидный гормон с двумя цистeinовыми остатками, которые образуют дисульфидный мостик между положениями 1 и 6. Человеческий окситоцин включает последовательность Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Pro-Leu-Gly.

Окситоцин представляет собой мощный утеротонический агент для контроля атонии

матки и избыточного кровотечения, клинически применяется для индукции родовой деятельности, и было показано, что он способствует наступлению и поддержанию лактации (Gimpl et al., *Physiol. Rev.*, 81, (2001), 629 -683, Ruis et al., *BMJ*, 283, (1981), 340-342). Карбетоцин (1-деамино-1-карба-2-тирозин(О-метил)-окситоцин) также представляет собой мощный утеротонический агент, клинически применяемый для контроля атонии матки и избыточного кровотечения.

Агонисты окситоцина можно применять для лечения синдрома Прадера-Вилли, который представляет собой редкое генетическое расстройство, поражающее одного ребенка из 25000.

Дальнейшие исследования показали, что агонисты окситоцина полезны для лечения воспаления и боли, включая абдоминальную и позвоночную боль (Yang, *Spine*, 19, 1994, 867-71), сексуальные расстройства у обоих полов (Lidberg et al., *Pharmakopsychiat.*, 10, 1977, 21-25) и у женщин (Anderson-Hunt, et al., *BMJ*, 309, 1994, 929), синдрома раздраженного кишечника (IBS, Louvel et al., *Gut*, 39, 1996, 741-47), запоров и обструкции желудочно-кишечного тракта (Ohlsson et al., *Neurogastroenterol. Motil.*, 17, 2005, 697-704), аутизма (Hollander et al., *Neuropsychopharm.*, 28, 2008, 193-98), стресса, включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (Pitman et al., *Psychiatry Research*, 48, 107-117), тревожности, включая тревожные расстройства и депрессию (Kirsch et al., *J. Neurosci.*, 25, 49, 11489-93, Waldherr et al., *PNAS*, 104, 2007, 16681-84), потери крови при хирургических операциях или контроля послеродового кровотечения (Fujimoto et al., *Acta Obstet. Gynecol.*, 85, 2006, 1310-14), индукции и поддержания родовой деятельности (Flamm et al., *Obstet. Gynecol.*, 70, 1987, 70-12), лечения ран и инфекции, мастита и для облегчения рождения плаценты, а также для лечения остеопороза. Кроме того, агонисты окситоцина могут быть полезны для диагностики как рака, так и плацентарной недостаточности.

Кроме того, в статьях "Intranasal Oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects" (*Alcohol Clin Exp Res*, Vol, No. 2012) и "Breaking the loop: Oxytocin as a potential treatment for drug addiction" (*Hormones and Behavior*, 61, 2012, 331-339) предложено лечение алкогольной абстиненции и наркозависимости агонистами окситоцина.

Окситоцин и его рецепторы расположены в участках мозга, задействованных при симптомах шизофрении, таких как прилежащее ядро и гиппокамп. Агонисты рецептора окситоцина можно применять для лечения аутизма, стресса, включая посттравматическое стрессовое расстройство, тревожности, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрении, болезни Альцгеймера, психических расстройств, потери памяти и метаболических расстройств (WO 2012/016229).

Проведены также функциональные исследования соединений формулы I на линиях клеток, экспрессирующих человеческий рецептор вазопрессина 1а и человеческий рецептор вазопрессина 2, для определения потенциальной агонистической активности, и было обнаружено, что эти соединения селективны к рецептору окситоцина человека.

Целями настоящего изобретения является применение соединений формулы I и новых конкретных соединений, охваченных объемом формулы I, и их фармацевтически приемлемых солей для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), связанных с рецептором окситоцина, представляющих собой аутизм, стресс, включая посттравматическое стрессовое расстройство, тревожность, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрению, психические расстройства и потерю памяти, алкогольную абстиненцию, наркозависимость, и для лечения синдрома Прадера-Вилли.

Еще одной целью является получение новых соединений формулы I и изготовление лекарственных средств, содержащих такие соединения, для лечения указанных выше

заболеваний.

Настоящее изобретение может предложить селективные, эффективные соединения, обеспечивающие альтернативы и/или улучшения в лечении некоторых заболеваний ЦНС, включая аутизм, стресс, включая посттравматическое стрессовое расстройство, 5 тревожность, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрению, психические расстройства и потерю памяти, алкогольную абстиненцию, наркозависимость, и в лечении) синдрома Прадера-Вилли.

В настоящем описании термин "низший алкил" обозначает насыщенную линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода, например метил, 10 этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 2-бутил, трет-бутил и т.п.

В настоящем описании термин "пяти- или шестичленная гетероарильная группа, содержащая 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или S", обозначает ароматическое кольцо, выбранное из пиридина, тиазола, пиrimидина или 1,2,4-тиадиазола.

Термин "галоген" охватывает хлор, фтор, иод и бромид.

15 Термин "низший алкил, замещенный галогеном" обозначает низшую алкильную группу, раскрытую выше, в которой по меньшей мере один атом водорода замещен атомом галогена, например  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  или  $\text{CHFCH}_3$ .

20 Термин "низшая алоксигруппа, замещенная галогеном", обозначает группу O- "низший алкил, замещенный галогеном" в которой "низший алкил, замещенный галогеном" раскрыт выше.

25 Термин "фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты" включает соли с неорганическими и органическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т.п.

Одним воплощением настоящего изобретения является применение соединений формулы I для лечения аутизма, стресса, включая посттравматическое стрессовое расстройство, тревожности, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрении, психических расстройств и потери памяти, алкогольной абстиненции, наркозависимости и для лечения синдрома Прадера-Вилли.

Еще одним воплощением настоящего изобретения является применение соединений формулы I для изготовления лекарственного средства для лечения аутизма, стресса, включая посттравматическое стрессовое расстройство, тревожности, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрении, психических расстройств и потери памяти, алкогольной абстиненции, наркозависимости, и для лечения синдрома Прадера-Вилли.

Еще одним воплощением настоящего изобретения является способ лечения аутизма, стресса, включая посттравматическое стрессовое расстройство, тревожности, включая тревожные расстройства и депрессию, шизофрении, психических расстройств и потери памяти, алкогольной абстиненции, наркозависимости, и для лечения синдрома Прадера-Вилли, включающий введение эффективного количества соединения формулы I.

Еще одним воплощением настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая новое соединение формулы I, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

45 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-этил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-пропил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

2-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 4-дифторметокси-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 4-хлор-N-[2-(4-фторфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 4-циано-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 5 N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиrimидин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 2,4-дихлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 10 4-хлор-2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 4-(1-фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 4-хлор-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 4-этил-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 15 4-циано-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилсульфанилбензолсульфонамид  
 4-трифторметил-N-(2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-  
 бензолсульфонамид  
 20 2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметансульфонилбензолсульфонамид  
 3-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 N-[2-(3-циклогептил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-  
 этилбензолсульфонамид и  
 4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид, и  
 25 терапевтически инертный носитель.

Одним воплощением настоящего изобретения являются новые соединения формулы I, представляющие собой:

4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 30 4-этил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 4-пропил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 2-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 4-дифторметокси-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 4-хлор-N-[2-(4-фторфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 35 4-циано-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиrimидин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 40 2,4-дихлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 4-хлор-2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 4-(1-фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид  
 N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 4-хлор-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 45 4-этил-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 4-циано-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилсульфанилбензолсульфонамид  
 4-трифторметил-N-(2-(2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-

бензолсульфонамид

2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметансульфонилбензолсульфонамид

3-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

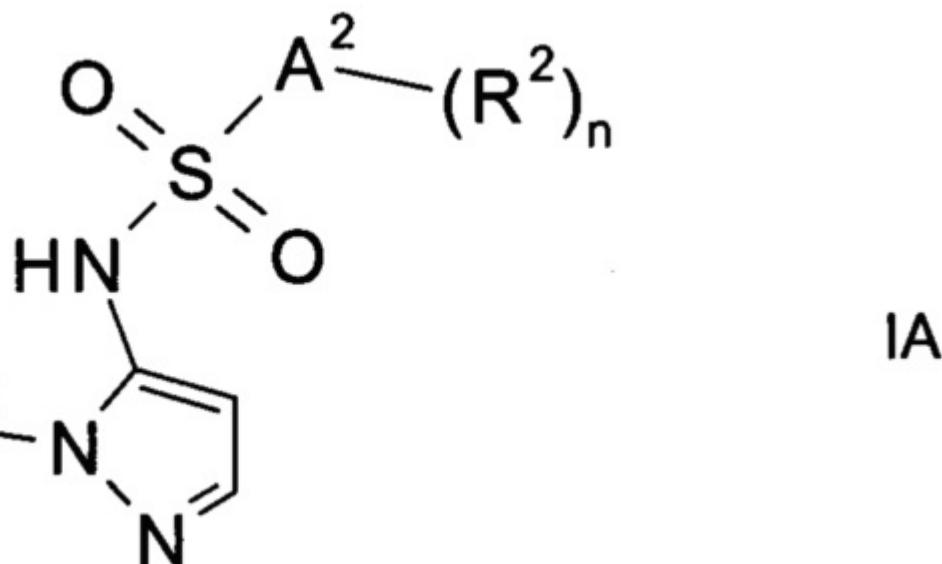
5 N-[2-(3-циклогексил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-

этилбензолсульфонамид и

4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид.

Еще одно воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение формулы IA,

10



15

20

25

в которой

A<sup>1</sup> представляет собой тиазолил, пиридинил или 1,2,4-тиадиазолил;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном или циклоалкилом;

30

A<sup>2</sup> представляет собой фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую алcoxигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном, S(O)<sub>2</sub>-низший алкил, замещенный галогеном;

35

n равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, рацемическую смесь или соответствующий энантиомер и/или его оптические изомеры, например следующие соединения:

N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

40

4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-трифторметил-N-[2-(2-трифторметилпиридин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-

бензолсульфонамид

45

N-[2-(3-циклогексил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-

этилбензолсульфонамид или

4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид.

Получение соединений формулы I по настоящему изобретению можно проводить

параллельными или сходящимися путями синтеза. Синтез соединений по настоящему изобретению представлен на нижеследующей схеме. Навыки, требуемые для проведения реакций и очистки получаемых продуктов, доступны специалистам в данной области техники. Заместители и индексы, используемые в ниже следующем описании способов, 5 имеют значение, раскрытое ранее в данном тексте, если не указано противоположное. Более конкретно, соединения формулы I можно получать способами, раскрытыми ниже, способами, представленными в примерах, или аналогичными способами. Подходящие условия реакций для конкретных стадий синтеза известны специалисту в 10 данной области техники. Кроме того, в литературе описаны условия проведения реакций: влияющие на раскрытие реакции (см., например: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Авторы изобретения считают удобным проводить данные реакции в присутствии или в отсутствие растворителя. В отношении природы используемого растворителя не накладывается какого-либо особого ограничения, при условии, что 15 растворитель не оказывает нежелательного воздействия на течение реакции или на используемые реагенты, и что он способен растворять реагенты, по меньшей мере, в некоторой степени. Описанные реакции могут протекать в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не имеет большого значения в свете настоящего изобретения. Описанные реакции удобно проводить в интервале температур 20 между -78°C и температурой флегмы. Время, необходимое для протекания реакции, также может меняться в широком диапазоне, в зависимости от многих факторов, в частности от температуры реакции и природы реагентов. Как правило, для получения желаемых промежуточных продуктов и конечных соединений достаточно интервала от 0,5 часов до нескольких суток. Последовательность реакций не ограничена 25 представленной на схемах, а напротив, в зависимости от исходных веществ и их относительной реакционной способности, последовательность реакционных стадий можно легко изменять. Исходные вещества либо имеются в продаже, либо их можно получить способами, аналогичными способом, представленным ниже, способами, описанными в цитируемых источниках в описании или примерах, или способами, 30 известными в данной области техники.

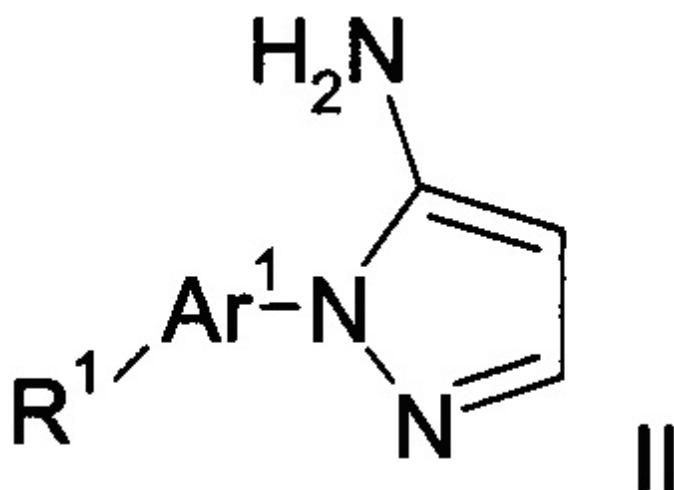
Соединения по настоящему изобретению формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно получить способами, известными в данной области техники, например, способом, описанным ниже, включающим:

а) введение в реакцию соединения формулы

35

40

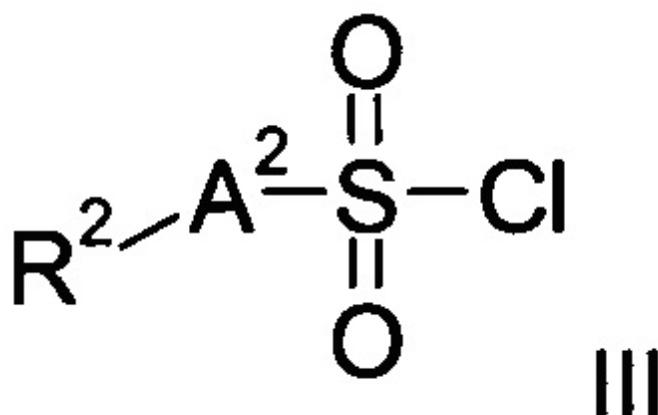
45



с соединением формулы

5

10



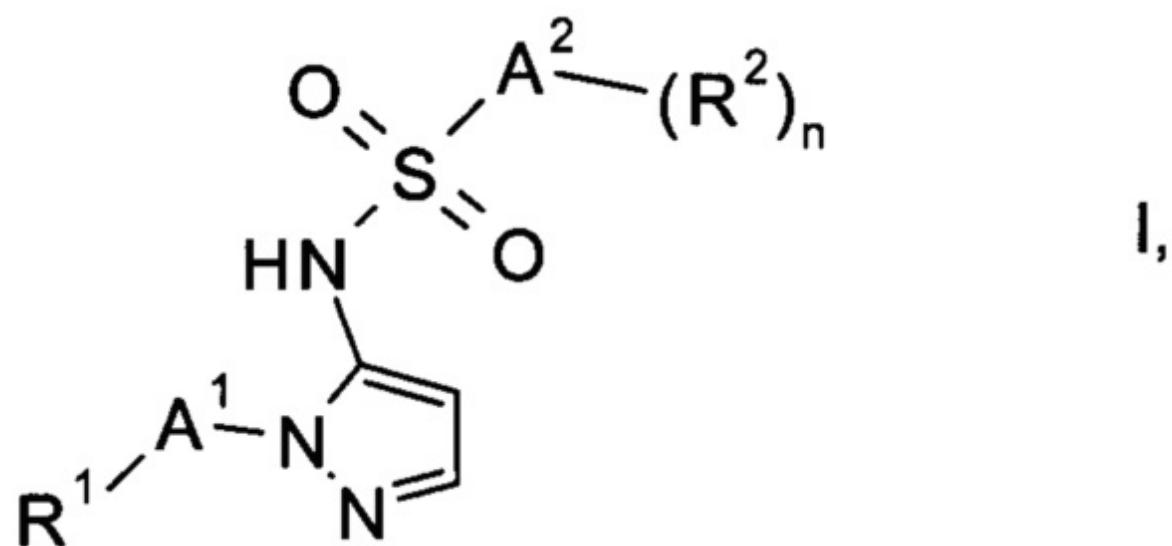
15

20

25

30

с получением соединения формулы



35

и, при желании, переведение полученного соединения в фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты.

Схема 1

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

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

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

в основных условиях с получением конечных производных пиразола I.

**Выделение и очистка соединений**

Выделение и очистка соединений и промежуточных продуктов, раскрытых в настоящем описании, можно осуществлять, по желанию, любым подходящим способом разделения или очистки, такими как, например, фильтрация, экстракция, кристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, толстослойная хроматография, препаративная жидкостная хроматография низкого или высокого давления или комбинация указанных способов. Конкретные примеры подходящих способов разделения и выделения можно привести со ссылкой на примеры и способы получения, описанные ниже. Тем не менее, разумеется, можно использовать и другие подобные способы разделения или выделения. Рацемические смеси хиральных соединений формулы I можно разделять с помощью хиральной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии).

**Соли соединений формулы I**

Соединения формулы I могут представлять собой основания, и их можно переводить в соответствующие соли присоединения кислоты. Такое превращение осуществляют обработкой по меньшей мере стехиометрическим количеством надлежащей кислоты, такой как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. Как правило, свободное основание растворяют в инертном органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, этилацетат, хлороформ, этанол или метанол и т.п., и добавляют кислоту в таком же растворителе. Температуру выдерживают в интервале от 0°C до 50°C. Получаемая соль спонтанно осаждается или ее можно извлечь из раствора менее полярным растворителем.

Соли присоединения кислоты основных соединений формулы I можно переводить в соответствующие свободные основания путем обработки по меньшей мере стехиометрическим эквивалентом подходящего основания, такого как гидроксид натрия или калия, карбонат калия, бикарбонат натрия, аммиак и т.п.

Соединения формулы I могут быть также кислотными.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

**Пример 1**

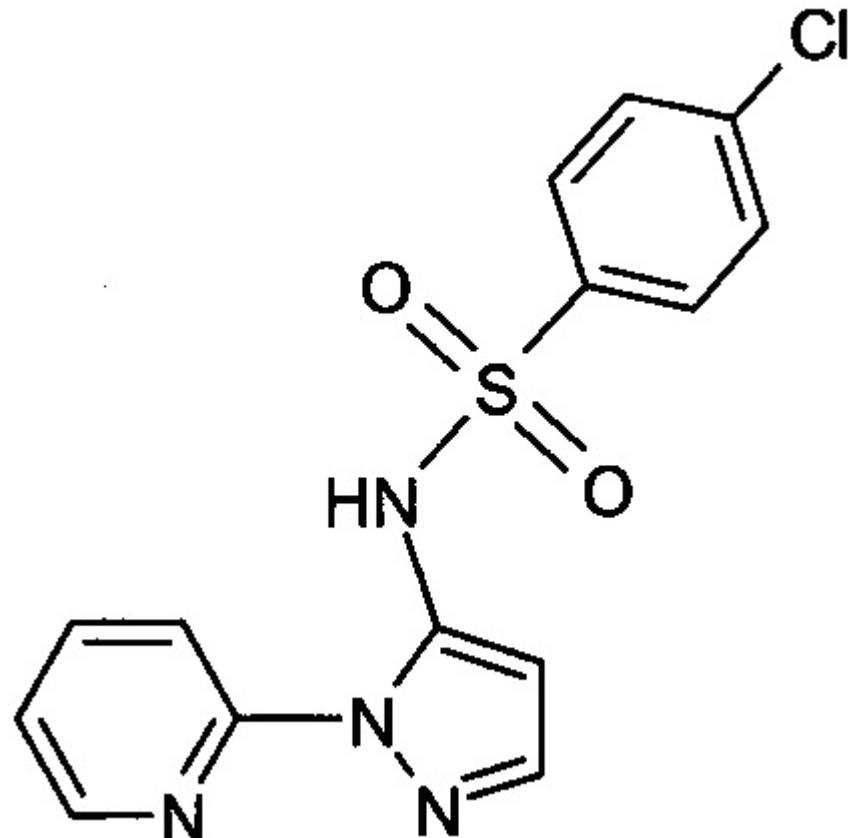
4-Хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

5

10

15

20



Смесь 16,2 мг (0,1 ммоль) 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (коммерчески 25 доступного) и 26,4 мг (0,125 ммоль) 4-хлорбензол-1-сульфонил хлорида в 1 мл пиридина вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали. Остаток разводили в метаноле и муравьиной кислоте и проводили очистку препаративной ВЭЖХ на обращенной фазе, элюировали градиентом смеси ацетонитрил/вода/муравьиная 30 кислота. Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 20,7 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого желтого масла. MS(m/e): 335,3 (M<sup>+</sup>).

Пример 2

N-(2-Пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

35

40

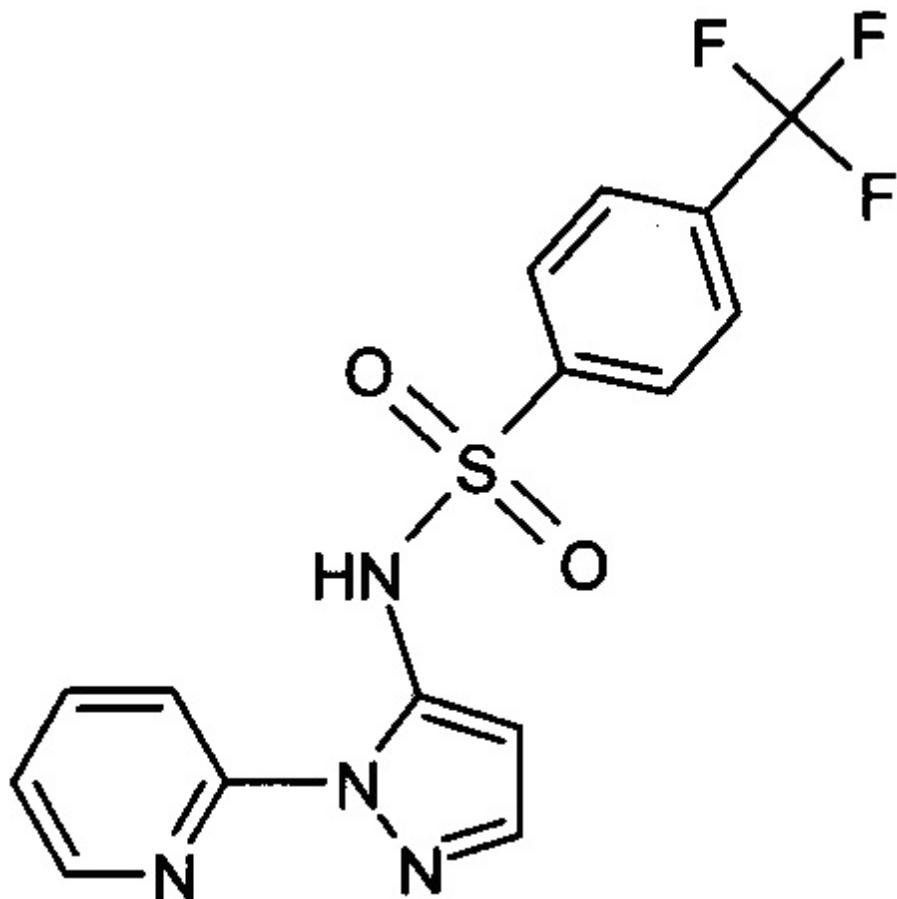
45

5

10

15

20



По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1) указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (коммерчески доступного) и 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида (коммерчески доступного) и выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. MS(m/e): 369,1 (MH<sup>+</sup>).

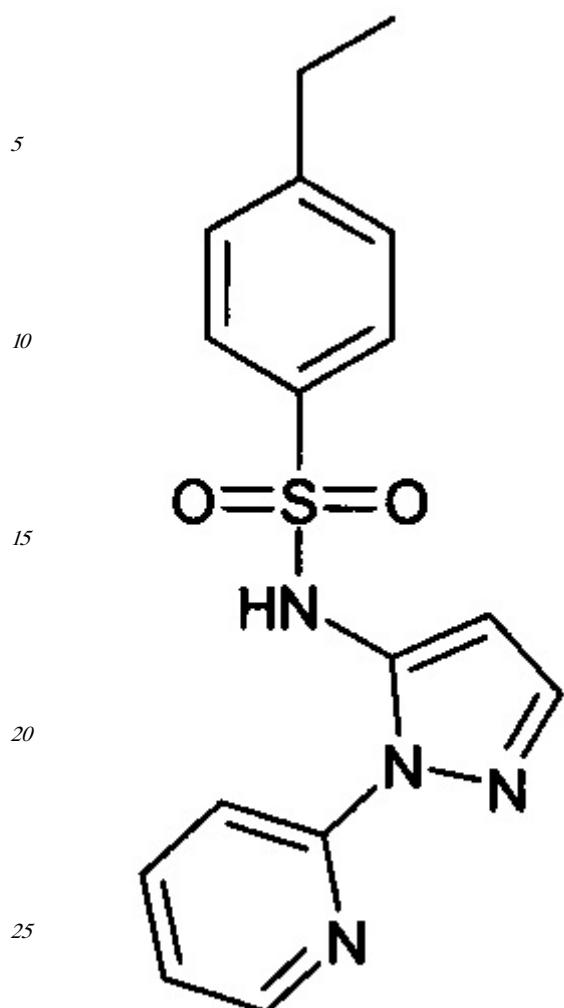
30 Пример 3

4-Этил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

35

40

45

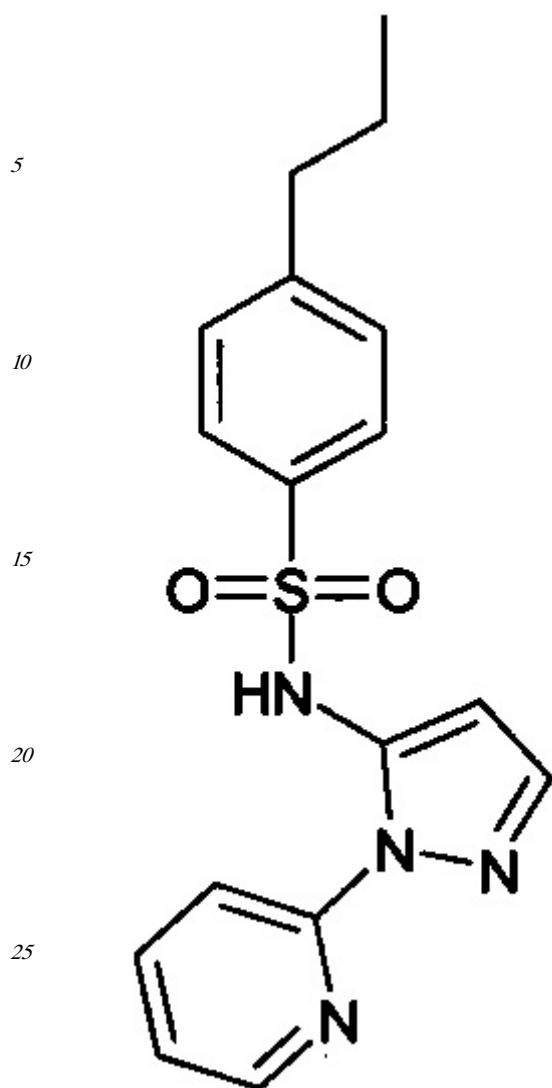


По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (коммерчески доступного) и 4-этилбензол-1-сульфонилхлорида (коммерчески доступного) и выделяли в виде желтого вязкого масла. MS(*m/e*): 329,4 (M<sup>+</sup>).

35 Пример 4  
4-Пропил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

40

45

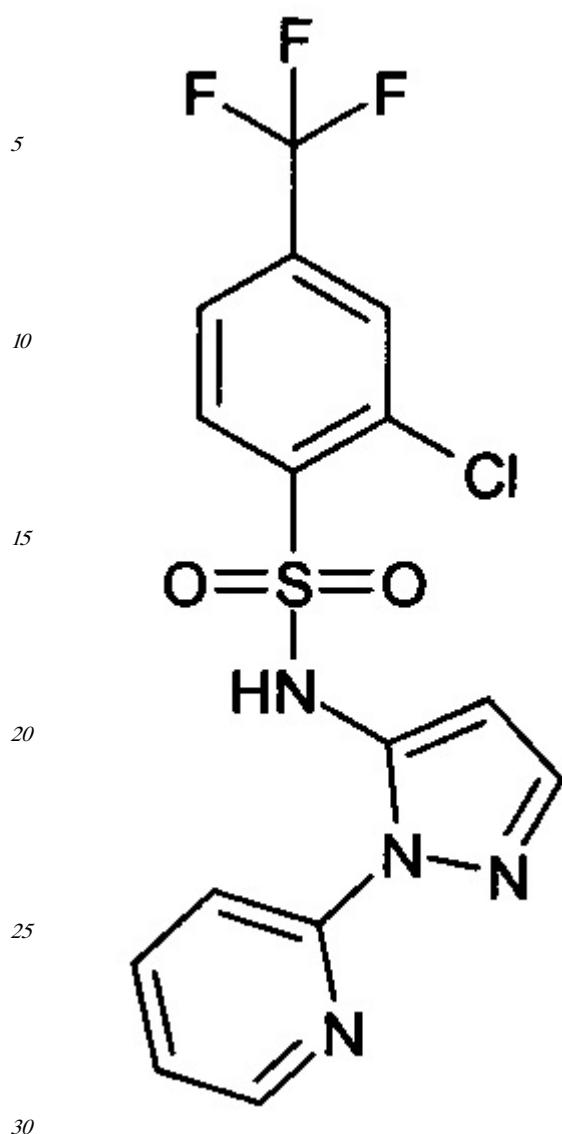


30 По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 4-пропилбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде желтого вязкого масла. MS(m/e): 343,4 (M<sup>+</sup>).

35 Пример 5  
2-Хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

40

45



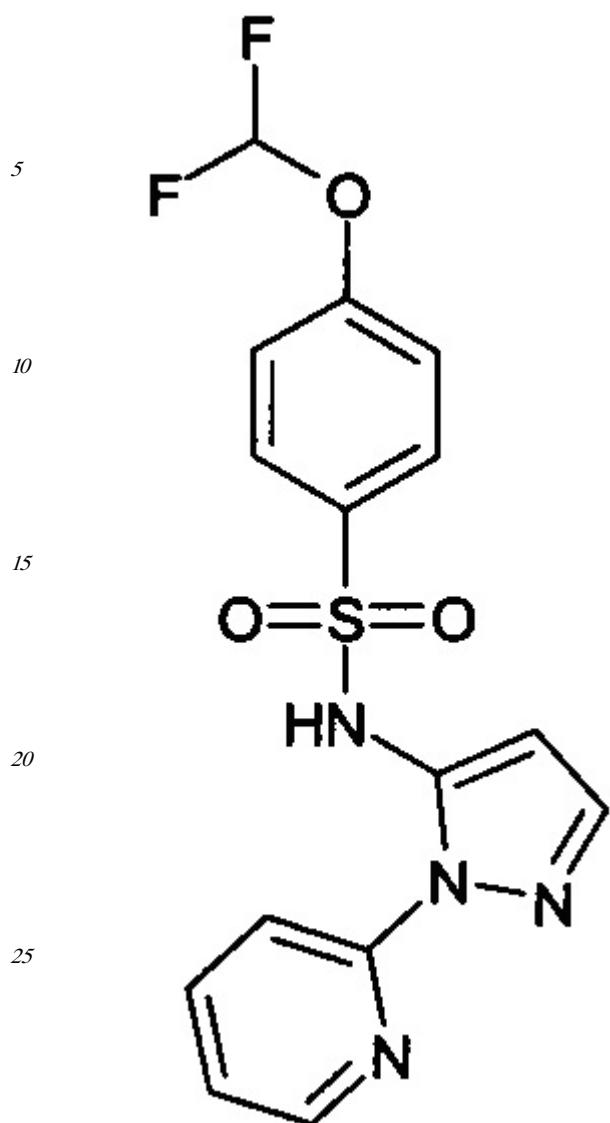
По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 2-хлор-4-(трифторометил)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде светло-желтого твердого вещества. MS(m/e): 403,4 (M<sup>+</sup>).

Пример 6

4-Дифторометокси-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

40

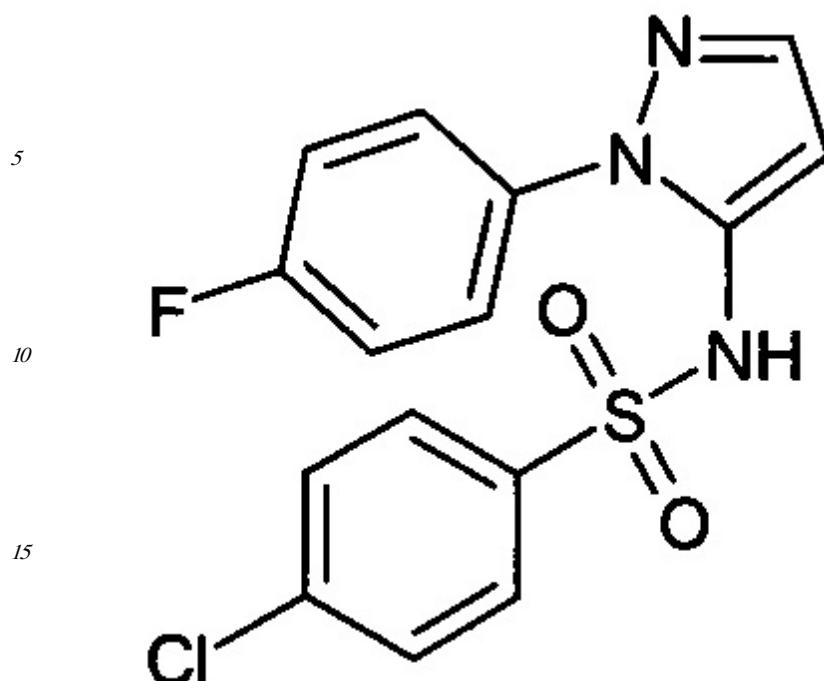
45



30 По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в  
35 виде желтого вязкого масла. MS(m/e): 367,4 (M<sup>+</sup>).

### Пример 7

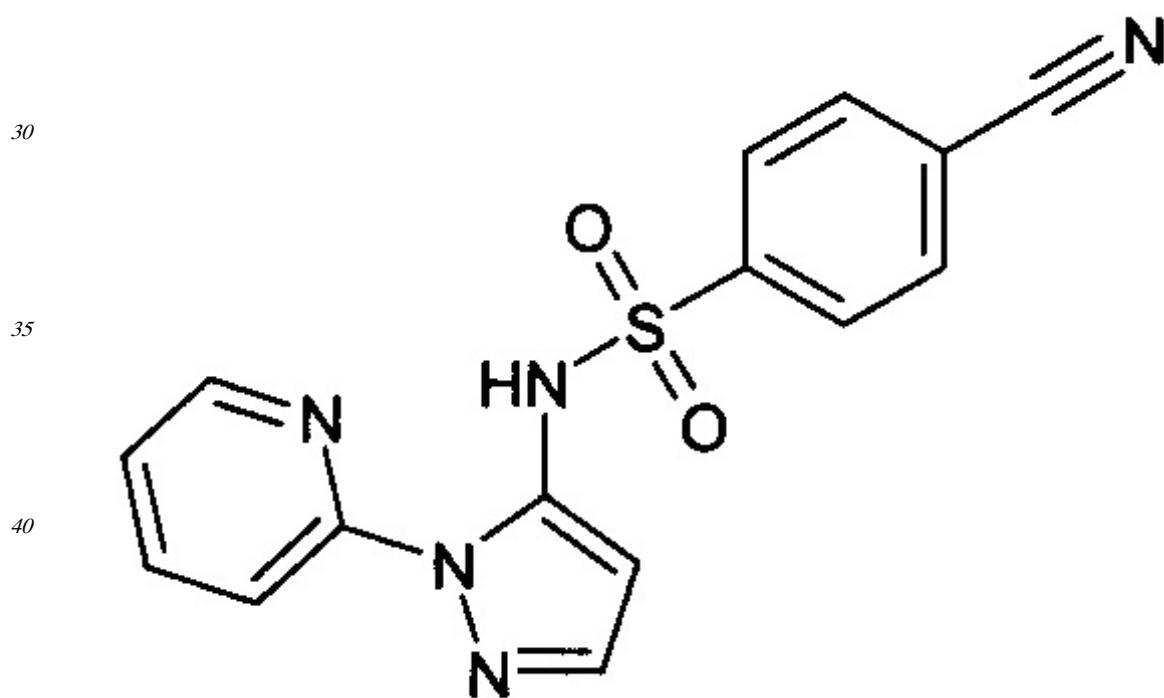
4-Хлор-N-[2-(4-фторфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид



20 По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-амина (комерчески доступного) и 4-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e): 352,4 (M<sup>+</sup>).

25 Пример 8

4-Циано-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид



По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 4-

цианобензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. MS(m/e): 326,4 ( $MH^+$ ).

Пример 9

N-[2-(4-Метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

5

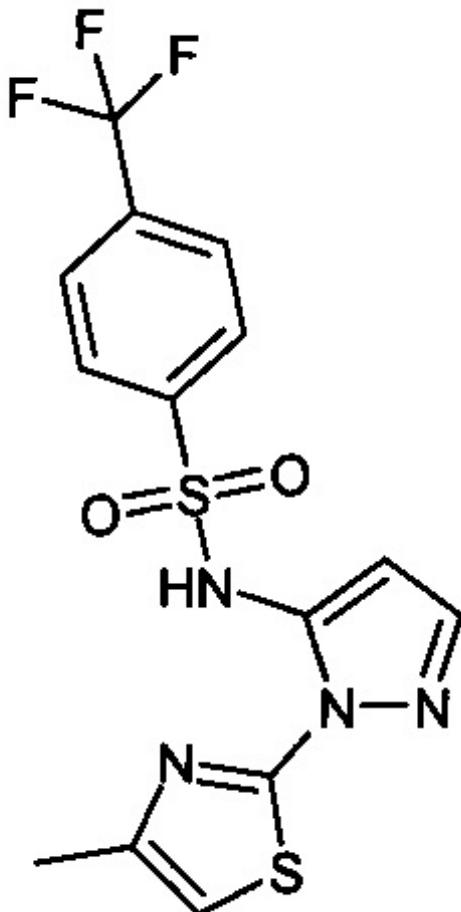
10

15

20

25

30



a) 2-(4-Метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-иламин

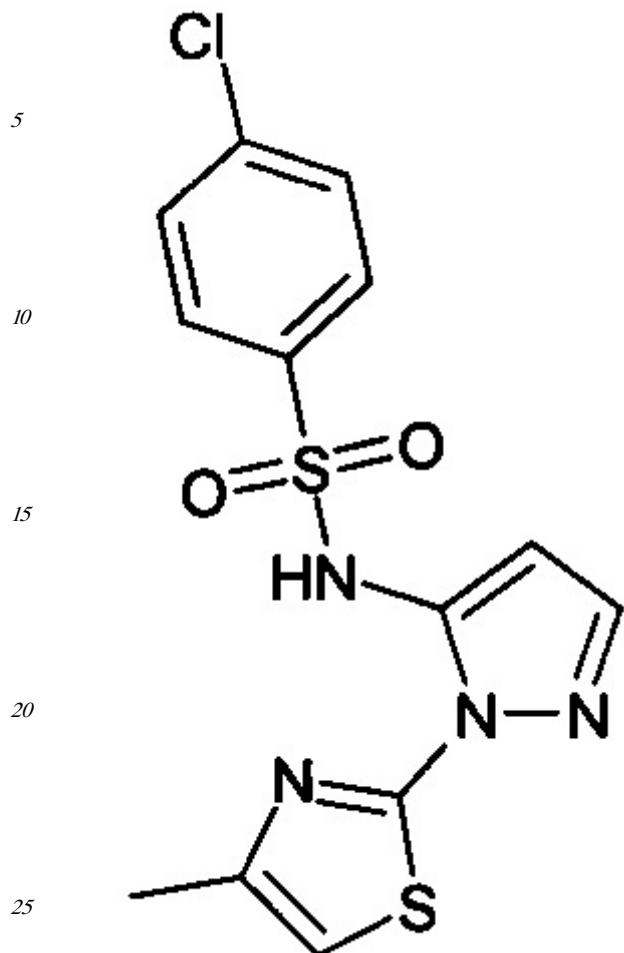
Смесь 2-гидразинил-4-метилтиазолгидрохлорида (5 г; 30,2 ммоль) и DIPEA (7,8 г; 10,5 мл, 60,4 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (150 мл) обрабатывали 3-(диметиламино) акрилонитрилом (2,9 г; 3,05 мл; 30,2 ммоль) и нагревали до 145°C в течение 4 ч. Этот раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в высоком вакууме. Остаток растворяли в DCM (50 мл), абсорбировали на Isolute HM-N (30 г) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом смеси гептан/этилацетат, с получением после выпаривания фракций, содержащих продукт, 530 мг (9,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(m/e): 181,2 ( $MH^+$ ).

b) N-[2-(4-Метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензол-сульфонамид

По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-иламина и 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде светло-желтого твердого вещества. MS(m/e): 389,5 ( $MH^+$ ).

Пример 10

## 4-Хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид



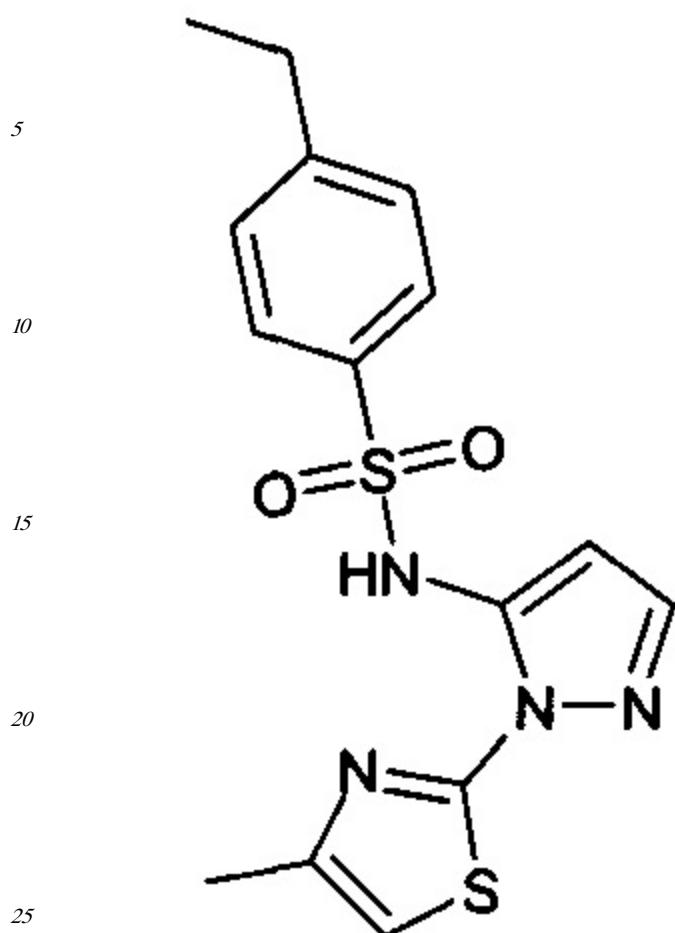
По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение 30 получали из 2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-иламина и 4-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде оранжевого твердого вещества. MS(m/e): 355,4 (MH<sup>+</sup>).

## Пример 11

4-Этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

40

45



По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-иламина и 4-этилбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде оранжевого твердого вещества. MS(m/e): 349,5 ( $\text{MH}^+$ ).

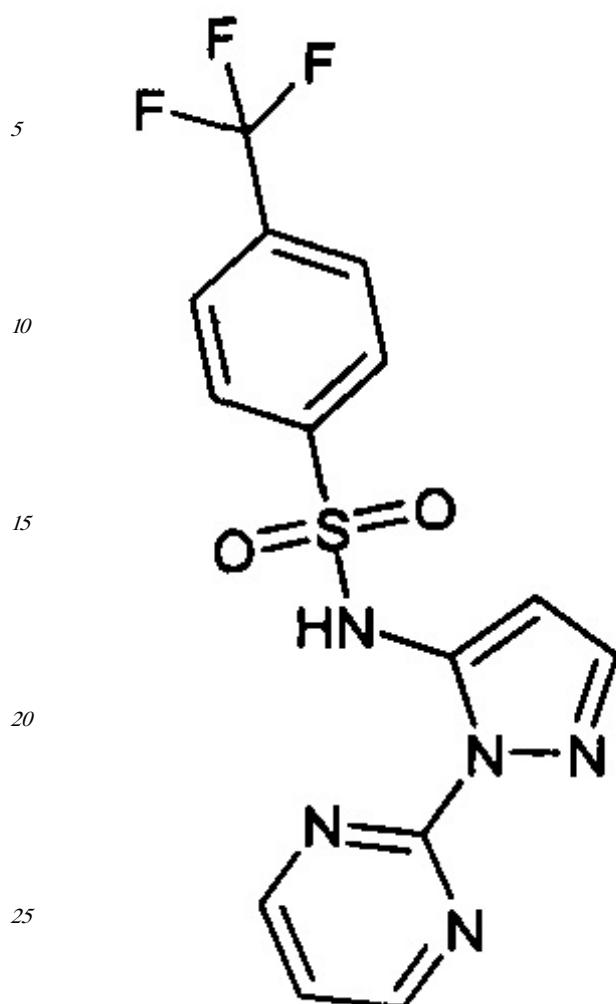
Пример 12

N-(2-Пиримидин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

35

40

45

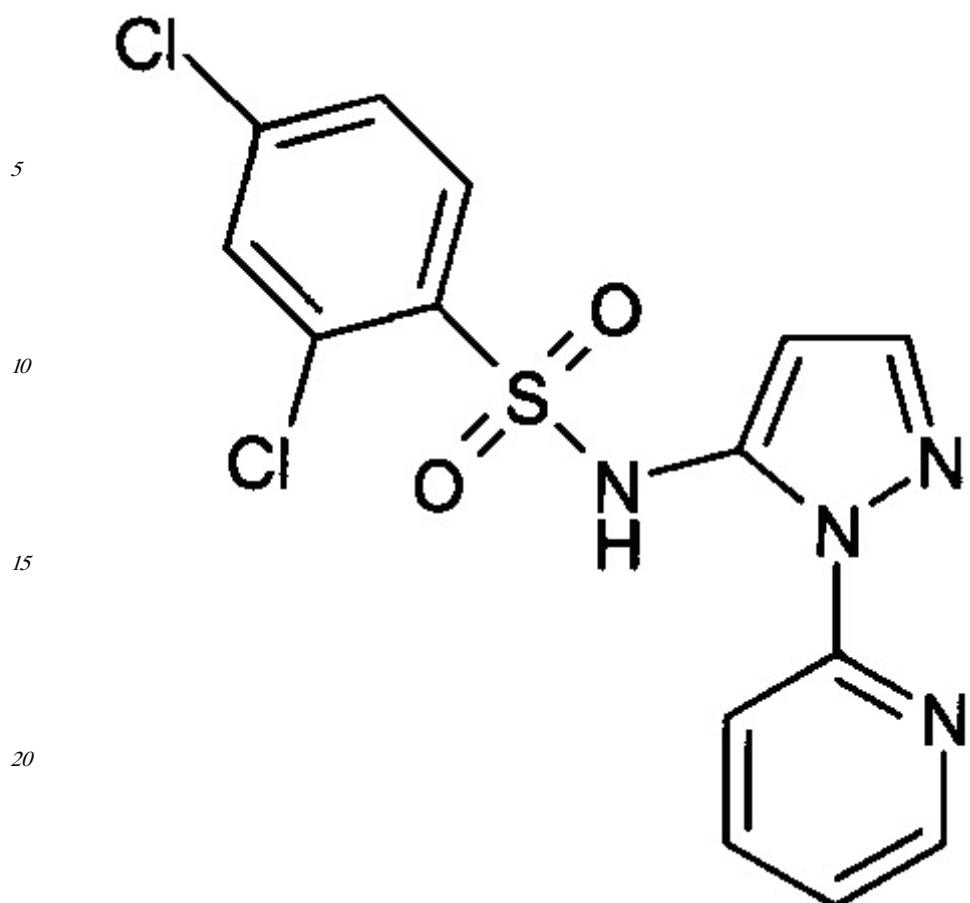


По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (комерчески доступного) и 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e): 370,5 (M<sup>+</sup>).

35 Пример 13  
 2,4-Дихлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

40

45



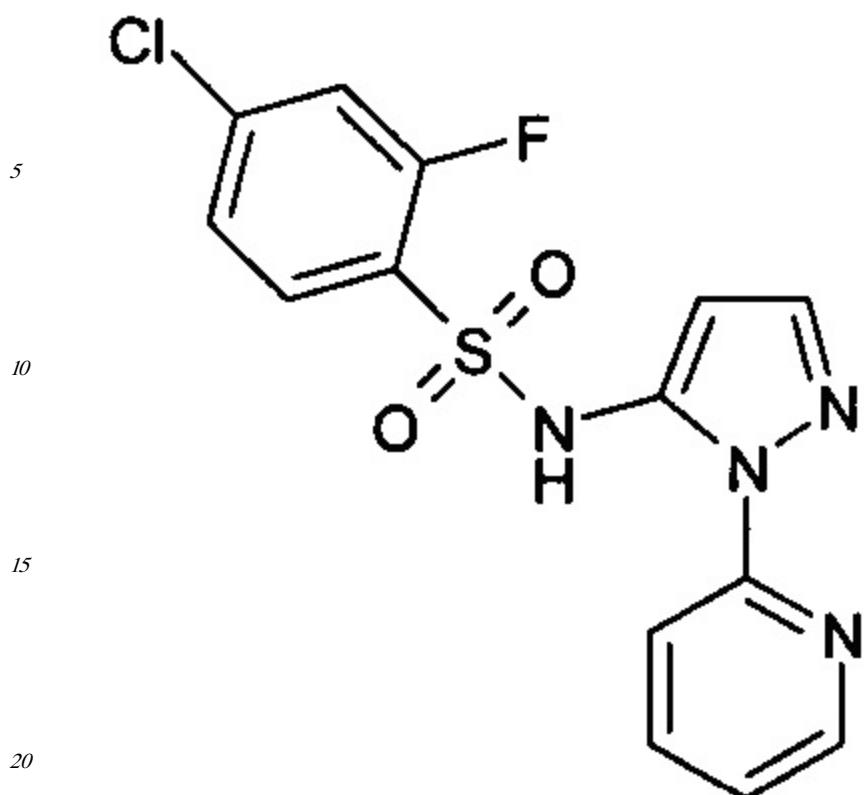
По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 2,4-дихлорбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e): 367,4 (M<sup>+</sup>).

Пример 14  
4-Хлор-2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

35

40

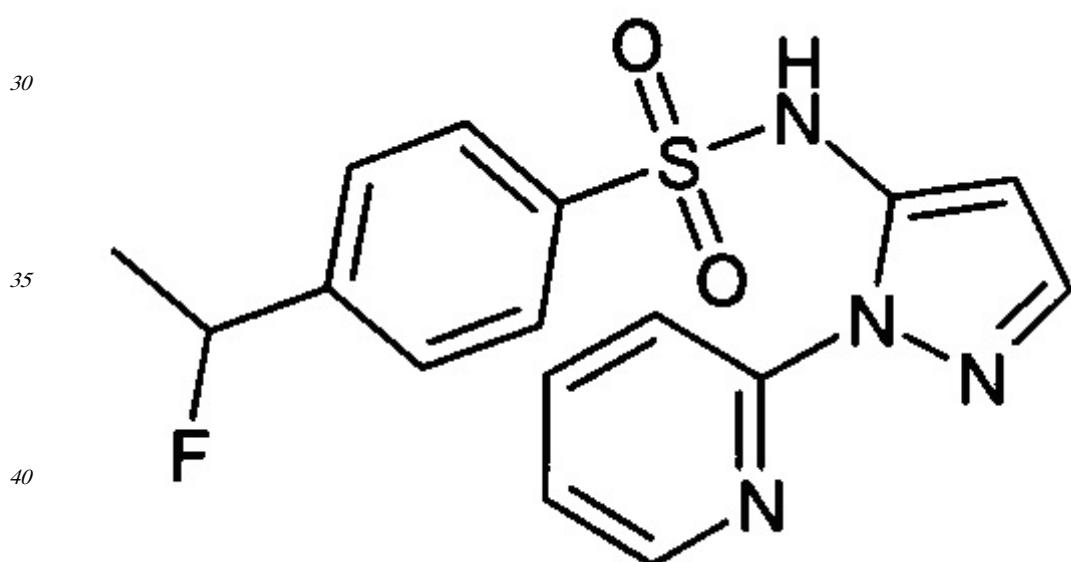
45



По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 4-хлор-25 2-фторбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(*m/e*): 351,4 (M<sup>+</sup>).

Пример 15

4-(1-Фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид



а) 4-Ацетил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 4-ацетилбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(*m/e*): 343,5 (M<sup>+</sup>).

b) 4-(1-Гидроксиэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

Смесь 4-ацетил-N-(1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)бензолсульфонамида (200 мг, 0,584 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (22,1 мг, 0,584 ммоль) в THF (20 мл)/MeOH (5 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%, водн.)

и перемешивали в течение 30 мин. Значение pH доводили pH 6-7 и эту смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, 0,56 ммоль, 96%) в

виде грязно-белого воскообразного твердого вещества. MS(m/e): 345,5 (M<sup>+</sup>).

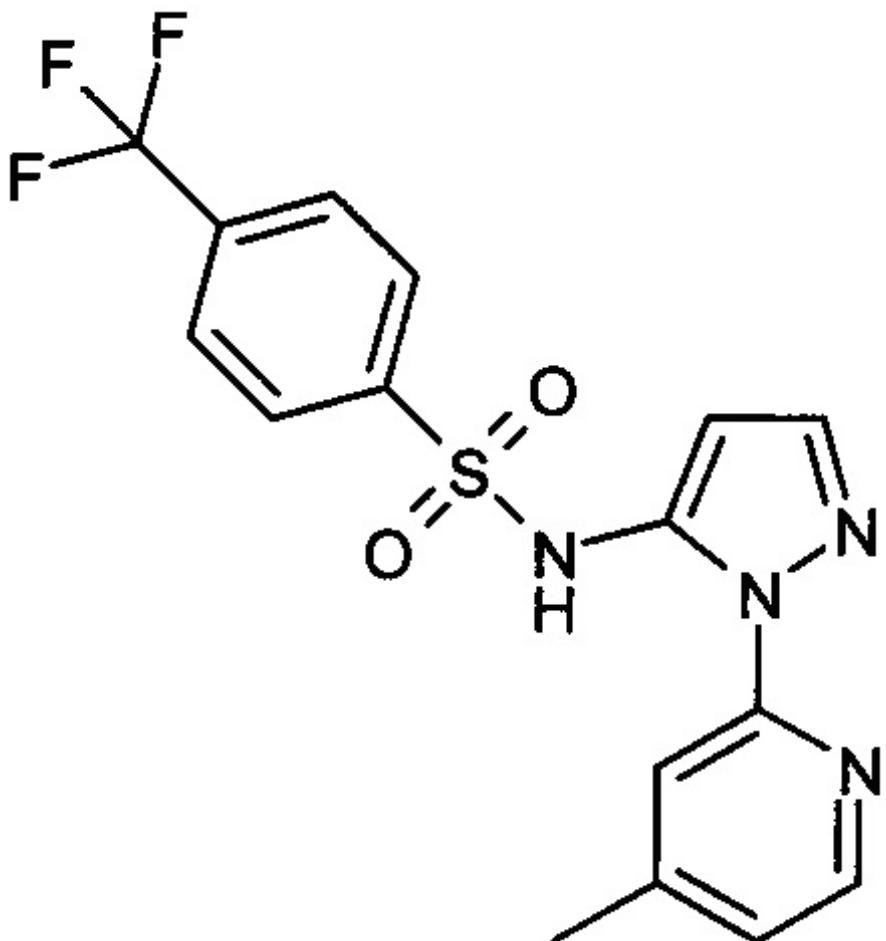
c) 4-(1-Фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

Смесь 4-(1-гидроксиэтил)-N-(1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 0,290 ммоль) и DAST (51,5 мг; 42,2 мкл; 0,319 ммоль) в DCM (11 мл) при 0-5°C перемешивали в течение 1 ч. Добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (5%, водн., 5 мл) и доводили

pH до 6-7. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (4 мл) и очищали с помощью preparative ВЭЖХ на обращенной фазе с получением после выпаривания фракций, содержащих продукт, 57 мг (55%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла. MS(m/e): 347.6 (M<sup>+</sup>).

Пример 16

N-[2-(4-Метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

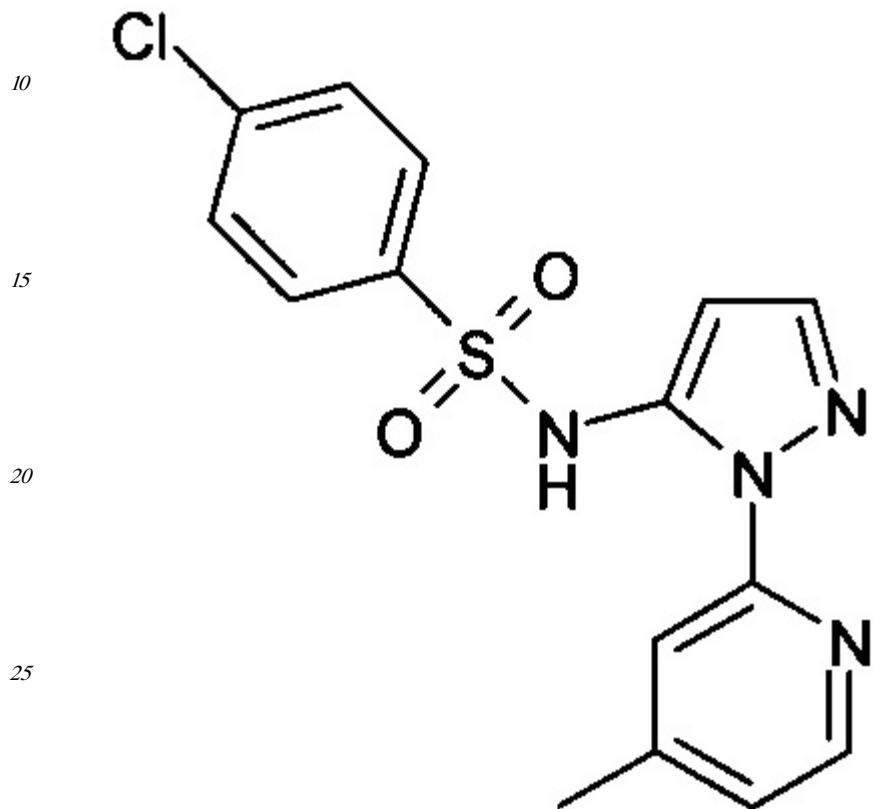


По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (комерчески доступного) и 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e):

<sup>5</sup> 383,5 (M<sup>+</sup>).

Пример 17

4-Хлор-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид



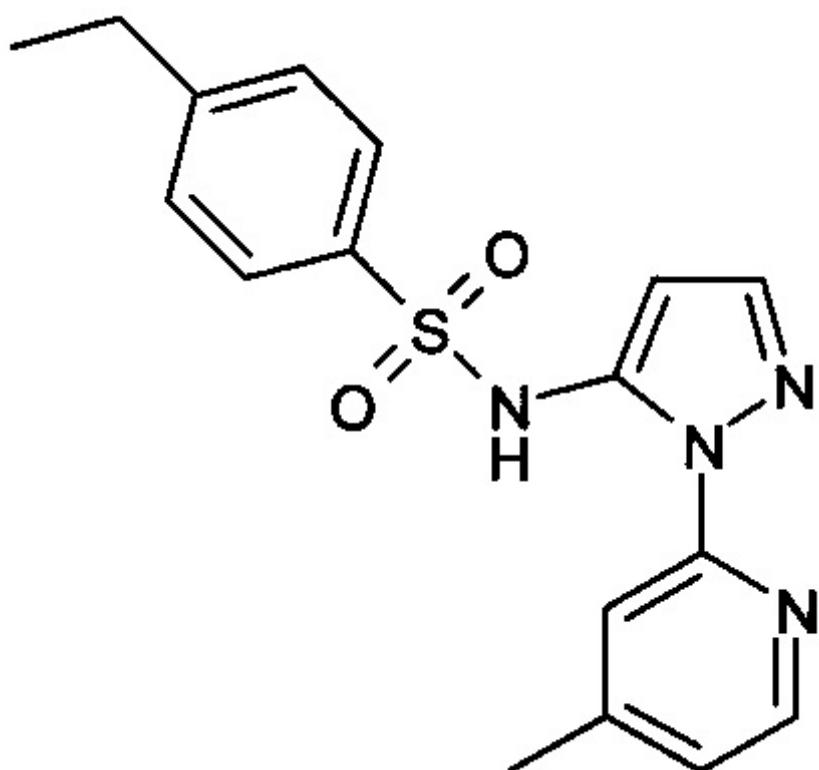
По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (комерчески доступного) и 4-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e): 349,5 (M<sup>+</sup>).

Пример 18

4-Этил-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

40

45



По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (коммерчески доступного) и 4-этилбензол-1-сульфонилхлорида (коммерчески доступного). MS(*m/e*): 343.6 (M<sup>+</sup>).

Пример 19

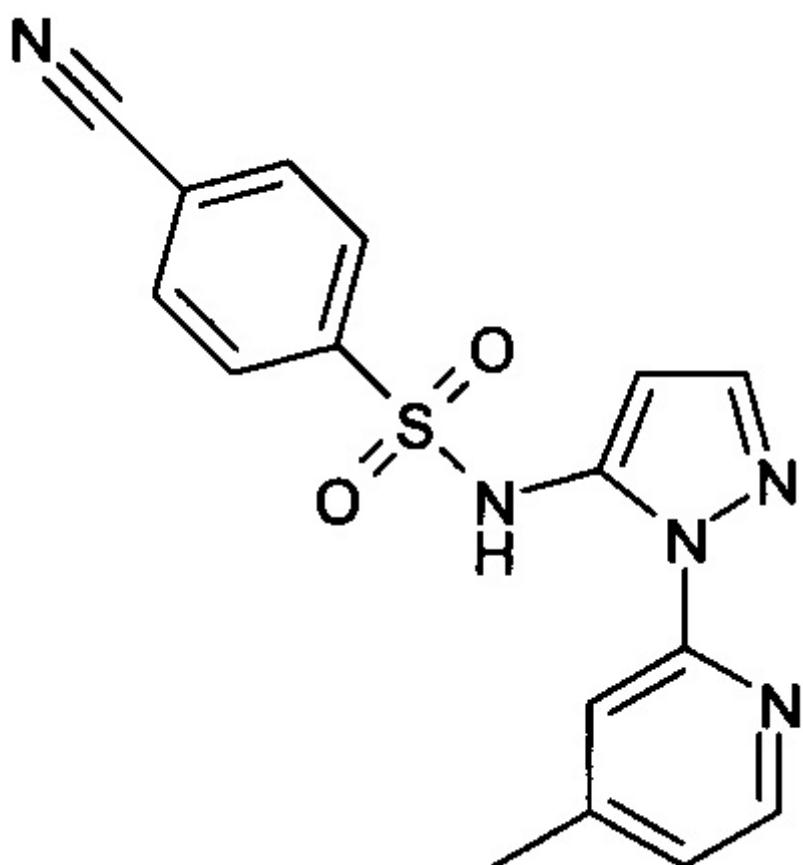
4-Циано-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

30

35

40

45



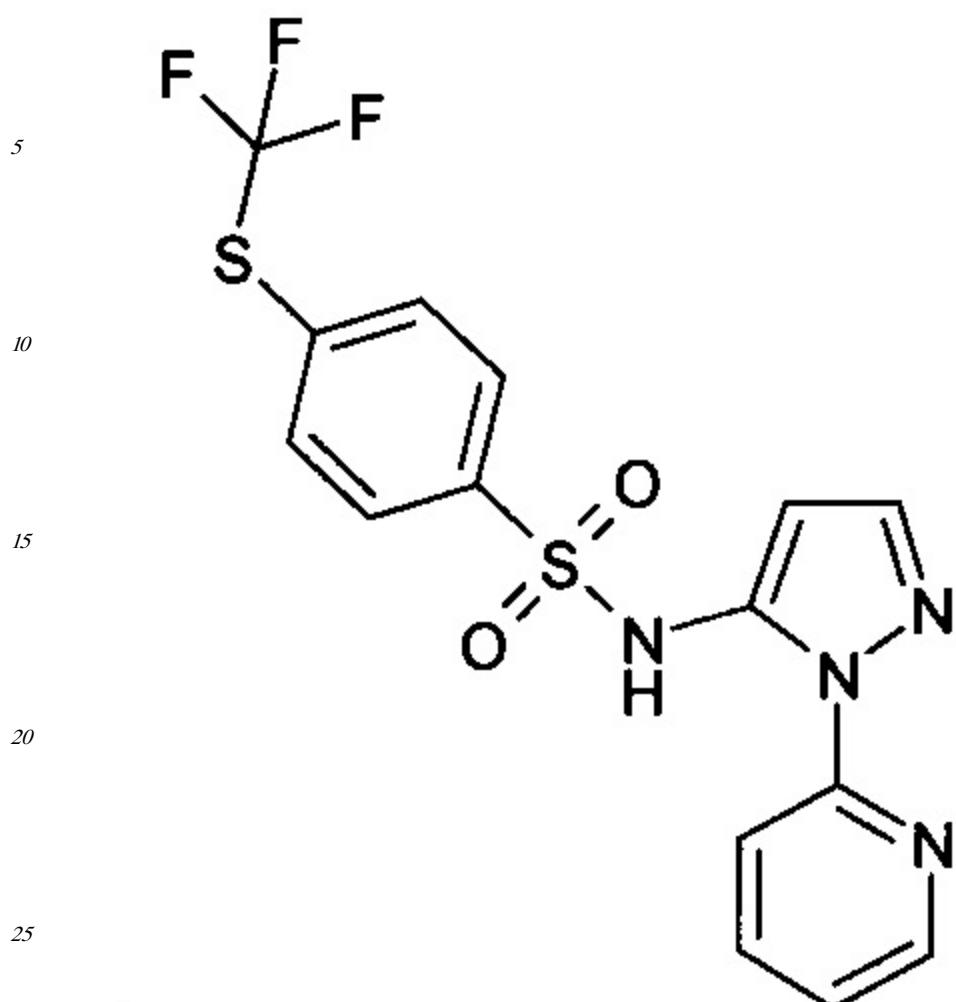
25 По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (комерчески доступного) и 4-цианобензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e): 340,5 (M<sup>+</sup>).

30 Пример 20  
N-(2-Пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилсульфанилбензол-сульфонамид

35

40

45



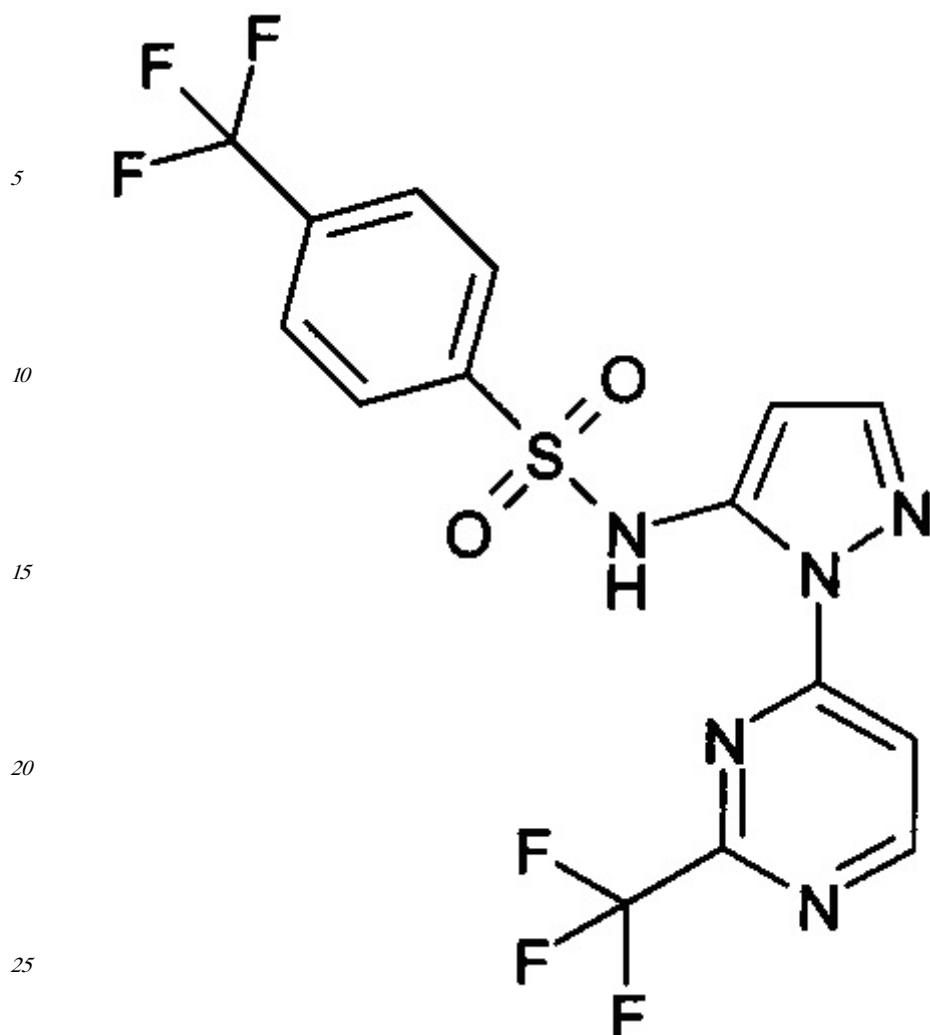
По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-иламина (комерчески доступного) и 4-(трифторометилтио)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. MS(m/e): 401,5 (M<sup>+</sup>).

Пример 21

35 4-Трифторометил-N-[2-(2-трифторометилпиридин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

40

45



a) 2-(2-Трифторметилпиrimидин-4-ил)-2Н-пиразол-3-иламин

Смесь 4-гидразинил-2-(трифторметил)пиrimидина (533 мг; 2,99 ммоль) и (E)-3-

30 (диметиламино)акрилонитрила (288 мг; 2,99 ммоль) нагревали до 145°C в течение 90 мин. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры, растворяли в DCM (5 мл) и абсорбировали на Isolute HM-N. Смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом смеси гептан/этилацетат, с получением после выпаривания фракций, содержащих продукт, 500 мг (73%) указанного

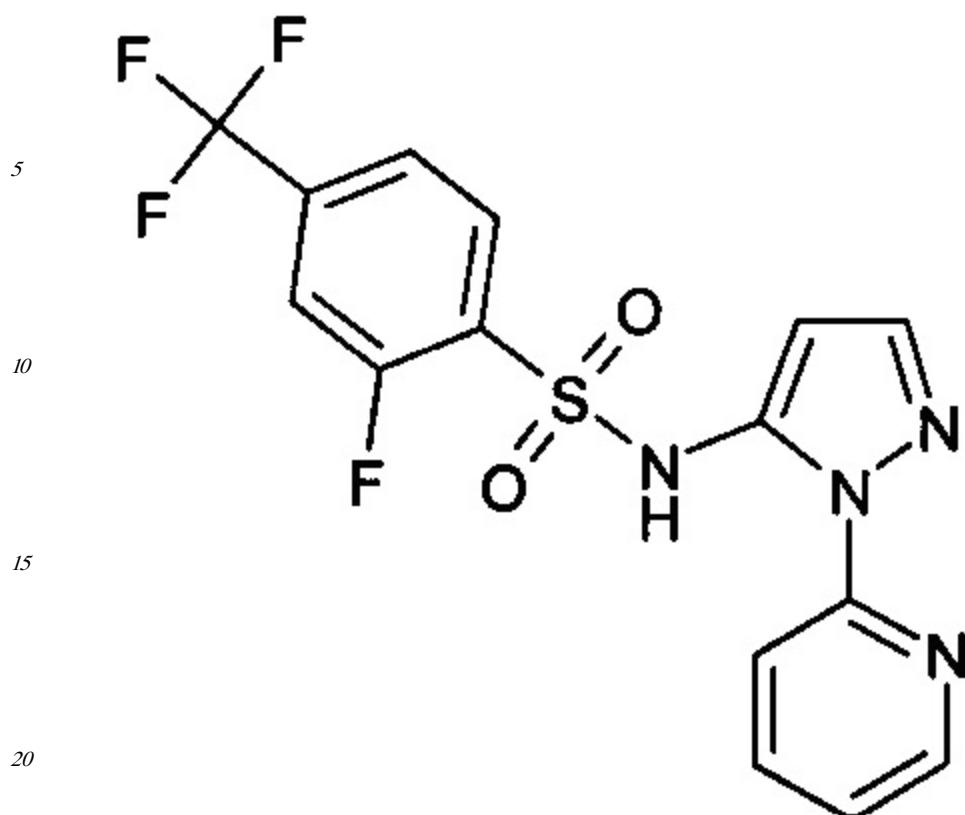
35 в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS(*m/e*): 230,2 ( $MH^+$ ).

b) 4-Тифторметил-N-[2-(2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение 40 получали из 1-(2-(трифторметил)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-5-амина и 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(*m/e*): 436,6 ( $MH^+$ ).

Пример 22

45 2-Фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид



2-Фтор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорид синтезировали по аналогии с производственным способом, описанным в литературе ("Preparation of arylsulfonyl chlorides by chlorsulfonylation of in situ generated diazonium salts using a continuous flow reactor", Malet-Sanz L, Madrzak J., Ley S.V., Baxendale I.R., Org Biomol Chem 2010, 8, 5324-5332) из 2-фтор-4-(трифторметил)анилина (комерчески доступного), и после этого проводили реакцию по аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), с 1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амином (комерчески доступным) и выделяли продукт в виде коричневого твердого вещества. MS(m/e): 387,4 (MH<sup>+</sup>).

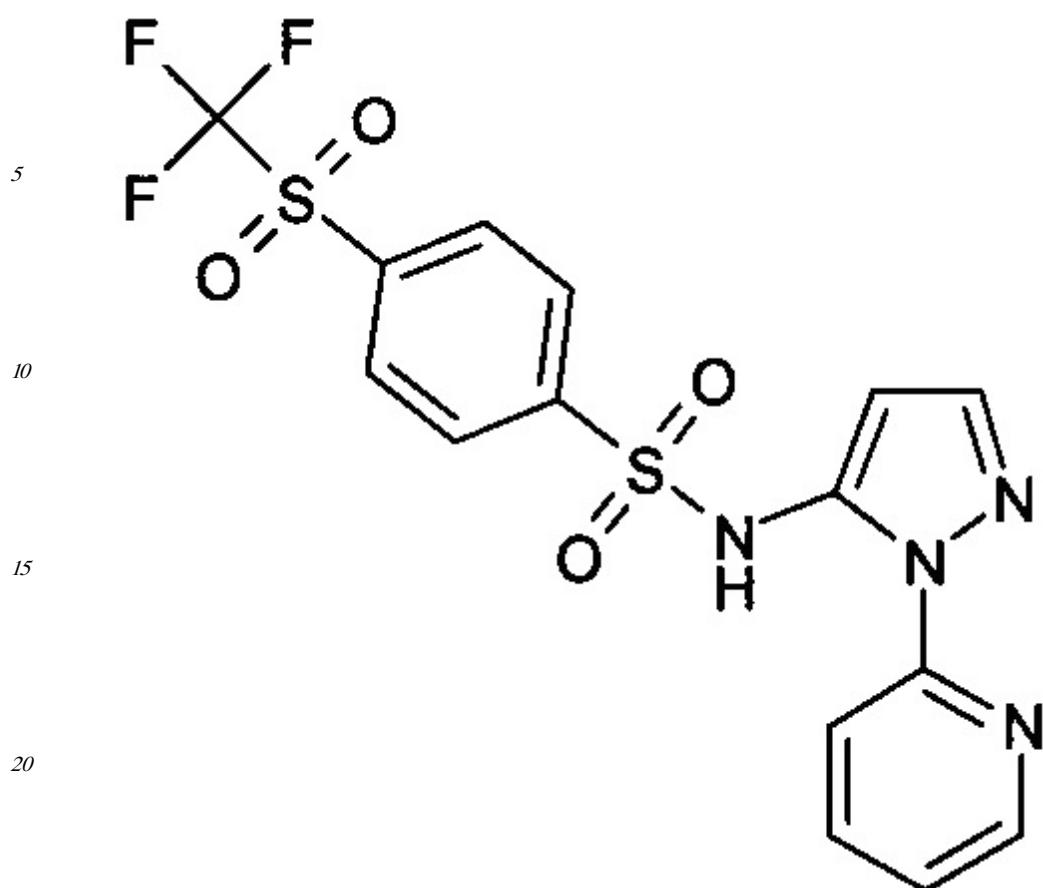
Пример 23

N-(2-Пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметансульфонилбензолсульфонамид

35

40

45

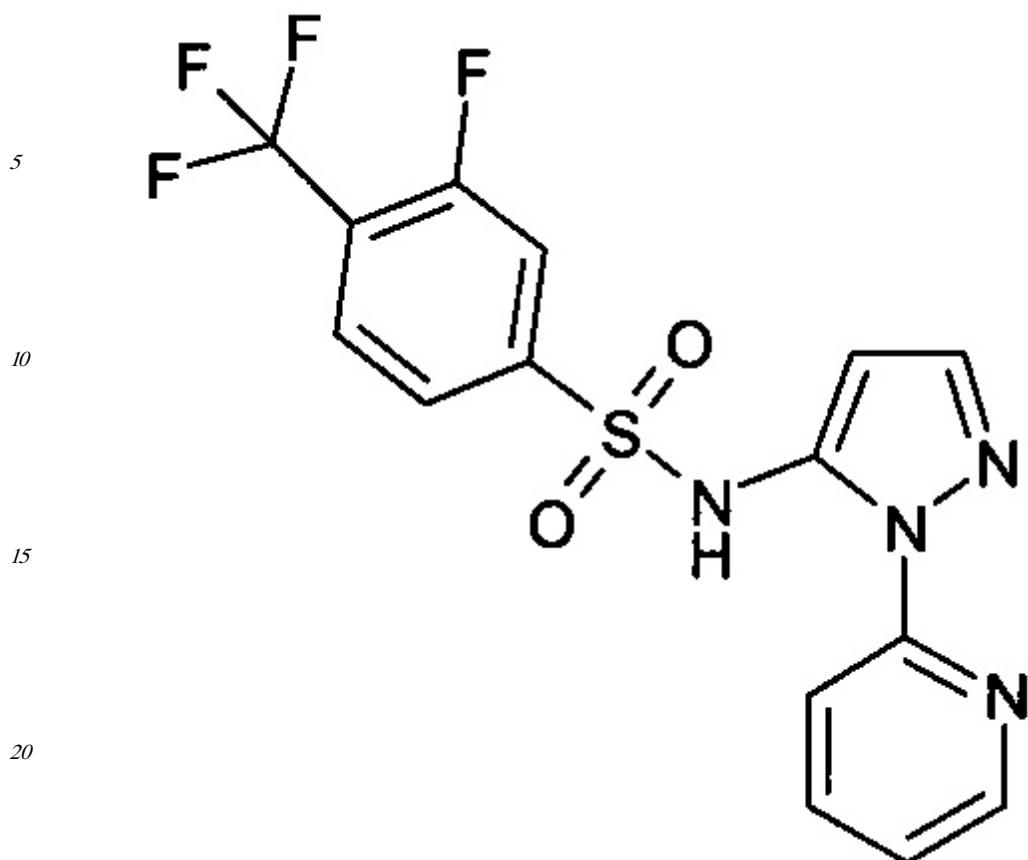


25 4-Трифторметансульфонилбензолсульфонилхлорид синтезировали по аналогии с производственным способом, описанным в литературе "Preparation of arylsulfonyl chlorides by chlorsulfonylation of in situ generated diazonium salts using a continuous flow reactor", Malet-Sanz L, Madrzak J., Ley S.V., Baxendale I.R., Org Biomol Chem 2010, 8, 5324-5332), из 4-(трифторометилсульфонил)анилина (комерчески доступного) и далее проводили 30 реакцию по аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-1-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), с 1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амином (комерчески доступным) и выделяли продукт в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(m/e): 433,5 (M<sup>+</sup>).

35 Пример 24  
3-Фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторометилбензолсульфонамид

40

45



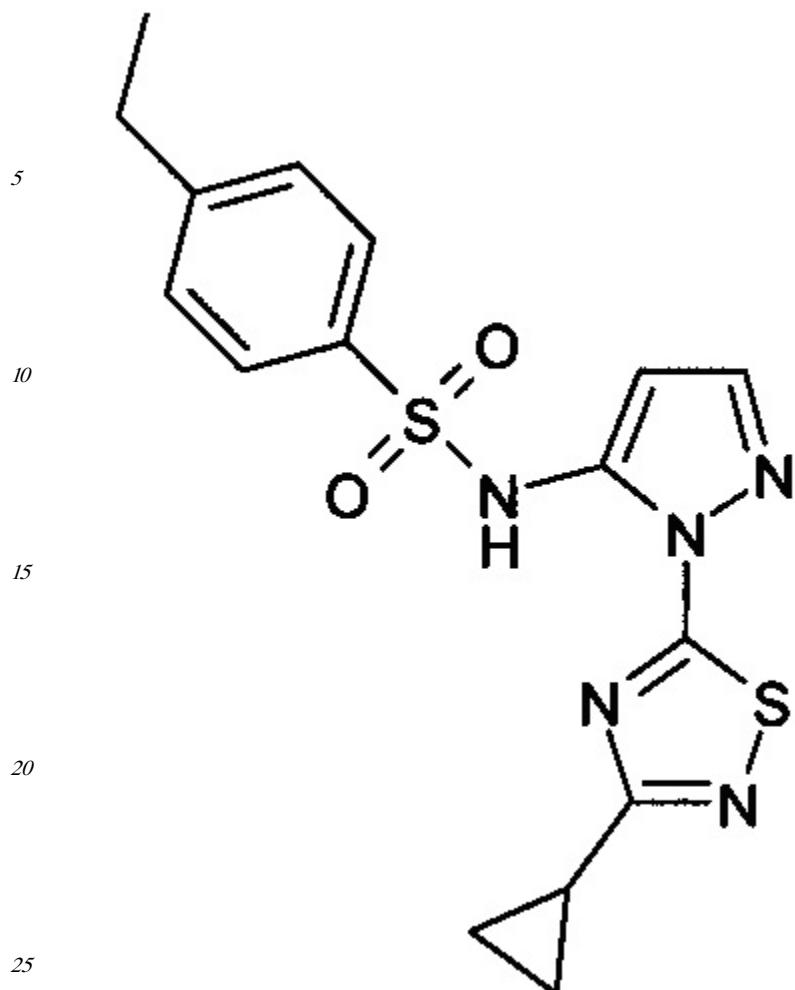
3-Фтор-4-трифторометилбензолсульфонилхлорид синтезировали по аналогии с производственным способом, описанным в литературе ("Preparation of arylsulfonyl chlorides by chlorsulfonylation of in situ generated diazonium salts using a continuous flow reactor", Malet-Sanz L., Madrzak J., Ley S.V., Baxendale I.R., Org Biomol Chem 2010, 8, 5324-5332) из 3-фтор-4-(трифторометил)анилина (комерчески доступного) и далее проводили реакцию по аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), с 1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амином (комерчески доступным) и выделяли продукт в виде светло-коричневого твердого вещества. MS(m/e): 387,5 ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 25

35 N-[2-(3-Циклопропил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4- этилбензолсульфонамид

40

45



a) 2-(3-Циклопропил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-иламин

Смесь 5-хлор-3-циклогексил-1,2,4-тиадиазола (1,22 г; 7,6 ммоль) и гидразина

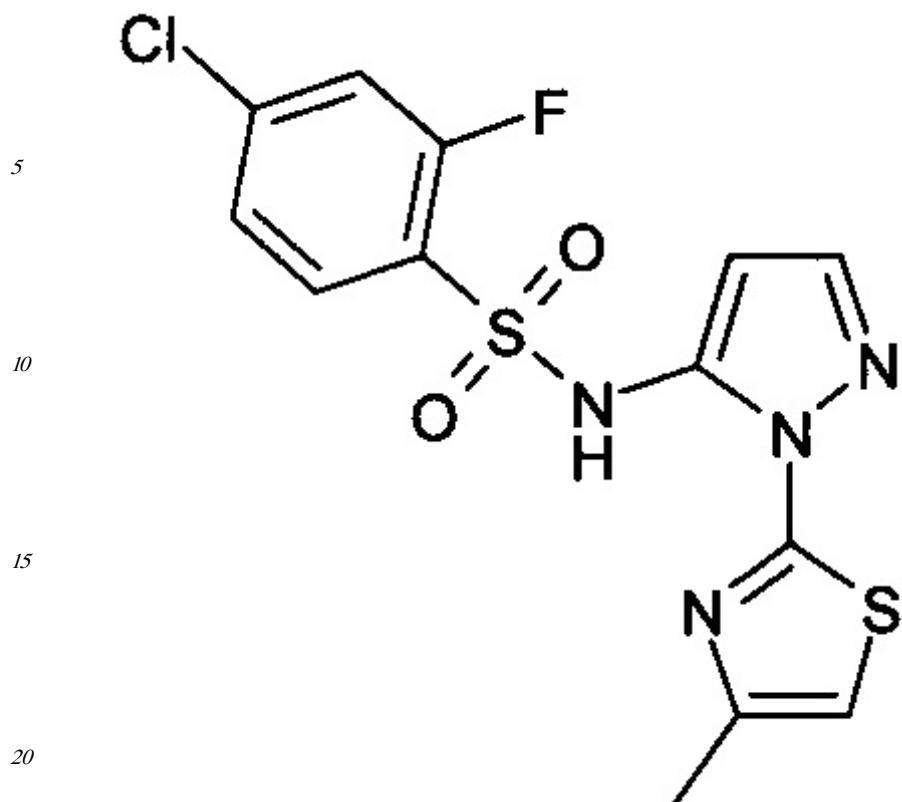
моногидрата (1,9 г; 1,85 мл; 38,0 ммоль) в этаноле (50 мл) нагревали в течение 1 ч при 30 температуре флегмы. Эту смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и высушивали в высоком вакууме при 60°C. Остаток объединяли с 3-(диметиламино)акрилонитрилом (1,83 г; 1,92 мл; 19,0 ммоль) и N,N-диметилацетамидом (30 мл) и нагревали в течение 2 ч до 145°C. Через 1 ч добавляли еще одну порцию 3-(диметиламино)акрилонитрила (1,1 г; 1,15 мл; 11,4 ммоль). Этот раствор охлаждали до 35 комнатной температуры и концентрировали в высоком вакууме. Остаток растворяли в DCM (15 мл), абсорбировали на Isolute HM, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом смеси гептан/этилацетат, с получением после выпаривания фракций, содержащих продукт, 940 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS(m/e): 208,2 (M<sup>+</sup>).

40 б) N-[2-(3-Циклопропил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-этилбензол-сульфонамид

По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-циклогексил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-иламина и 4-этилбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного). MS(m/e): 374,5 (M<sup>+</sup>).

45 Пример 26

4-Хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид



По аналогии со способом, описанным для синтеза 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамида (пример 1), указанное в заголовке соединение получали из 2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-иламина и 4-хлор-2-фторбензол-1-сульфонилхлорида (комерчески доступного) и выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. MS(m/e): 373,5 (M<sup>+</sup>).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности, было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошим средством к рецептору окситоцина.

Эти соединения исследовали с помощью тестов, описанных далее.

#### Материалы и методы

#### Клеточная культура и получение стабильного клона

Клетки яичника китайского хомячка (CHO, от англ. Chinese Hamster Ovary) трансфицировали плазмидами экспрессии, кодирующими рецептор Via человека, окситоцина человека (OTR, от англ. Oxytocin Receptor) или V2 человека, последний - в комбинации с химерным белком Gqs5 G, для переключения сигнала на ток кальция. Стабильные клетки клонировали предельным разведением с получением линий моноклональных клеток, экспрессирующих рецепторы Via человека, V2+Gqs5 человека или OTR человека, и проводили селекцию на основании функциональных откликов, которые определяли на ридере флюорометрических изображений для планшетов (FLIPR, от англ. Fluorometric Imaging Plate Reader), путем детекции кальциевого потока в клетке после активации рецептора. Стабильные линии клеток выращивали в среде F-12 K Nutrient Mixture (модификация по Kaighns), содержащей 10% фетальной сыворотки коровы (FBS, от англ. foetal bovine serum), 1% пенициллин-стрептомицин, 1% L-глутамат, 200 мкг/мкл генецитин при 37°C в 10% CO<sub>2</sub> инкубаторе при 95% влажности.

Анализ кальциевого потока с помощью ридера флюоресцентного изображения для

планшетов (FLIPR)

За день до анализа клетки высевали при плотности 50000 клеток/лунку на черных 96-луночных планшетах с прозрачным дном, чтобы можно было наблюдать клетки и проводить флюоресцентные измерения со дна каждой лунки. Плотность клеток была

5 достаточной для получения конфлюентного монослоя на следующий день. Для каждого эксперимента получали свежий сбалансированный солевой раствор Хенкса без фенолового красного, содержащий 20 мМ HEPES (рН 7,3) и 2,5 мМ пробенецид (аналитический буфер). Разведения соединения проводили с помощью автоматической лабораторной станции Beckman Biomek 2000 в аналитическом буфере, содержащем 1%  
10 DMSO. Буфер для загрузки красителя включал Fluo-4-AM (растворенный в DMSO и плюроновой кислоте) в конечной концентрации 2 мкМ в аналитическом буфере. Присутствующую питательную среду удаляли из лунок, в каждую лунку добавляли 100 мкл буфера для загрузки красителя и инкубировали примерно в течение 60 мин при 37°C в 5% CO<sub>2</sub> инкубаторе при 95% влажности. Сразу после нанесения красителя клетки  
15 тщательно промывали на промывателе для клеток Embla с помощью аналитического буфера, для удаления несвязавшегося красителя. Оставляли ровно по 100 мкл аналитического буфера в каждой лунке.

Каждый 96-луночный планшет, содержащий клетки с нанесенным красителем, помещали в ридер FLIPR и устанавливали интенсивность лазера на подходящем уровне  
20 для детекции низкой фоновой флюоресценции. Для тестирования соединений как агонистов, 25 мкл разведенного соединения наносили на планшет на 10 секунд для измерения флюоресценции и записывали флюоресцентный отклик в течение 5 минут. Данные по флюоресценции нормализовали к эндогенному полному дозозависимому  
25 эффекту агониста, принятому за 100% для максимального отклика и 0% для минимального. Каждую кривую «концентрация агониста - отклик» строили по четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью программы Microsoft Excel XLFit следующим образом:

$$Y = \text{Minimum} + ((\text{Maximum} - \text{Minimum}) / (1 + 10^{(\text{LogEC50} - X)nH}))$$

где у представляет собой % нормализованной флюоресценции,

Minimum представляет собой минимальное значение у,

Maximum представляет собой максимальное значение у,

logEC<sub>50</sub> представляет собой логарифм концентрации, которая дает 50% от максимально индуцируемой флюоресценции,

35 X представляет собой log10 концентрации соединения-агониста, и

H представляет собой наклон кривой (коэффициент Хилла).

Максимальная величина дает эффективность агониста тестового соединения в процентных долях. Концентрация агониста, которая дает полумаксимальный отклик, представляет собой величину EC<sub>50</sub>, логарифм которой дает величину pEC<sub>50</sub>.

40 Ниже представлены величины hEC<sub>50</sub> (мкМ) для конкретных соединений в табл. 1.

Таблица 1

Пример	hEC <sub>50</sub> (мкМ)	Пример	hEC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,019	14	0,019
2	0,008	15	0,084
3	0,016	16	0,017
4	0,034	17	0,016
5	0,091	18	0,02
6	0,107	19	0,063
7	2,46	20	0,047
8	0,081	21	1,57
9	0,52	22	0,333
10	0,163	23	0,753
11	0,113	24	0,799
12	1,8	25	1,57
13	0,017	26	0,15

Соединения формулы I и фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I можно применять в качестве лекарственных средства, например в форме фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты можно вводить перорально, например, в форме таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суппозиций. Кроме того, введение можно осуществлять ректально, например в форме суппозиториев, или парентерально, например в форме растворов для инъекций.

Соединения формулы I можно процессировать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями для изготовления фармацевтических препаратов. В качестве таких носителей для таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, драже и твердых желатиновых капсул можно применять, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновые кислоты или ее соли и т.п.

Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.п. Тем не менее, в зависимости от природы действующего вещества, в случае мягких желатиновых капсул носители не требуются. Подходящими носителями для изготовления

растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п. Подходящими носителями для суппозиториев являются, например, природные или отверженные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.п.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты,

5 солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для варыивания осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут также содержать и другие терапевтически ценные вещества.

Лекарственные средства, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически

10 приемлемую соль и терапевтически инертный носитель, также являются целью настоящего изобретения, равно как и способ их изготовления, включающий приведение одного или более соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты и, при желании, одного или более других терапевтически полезных веществ, в галенову лекарственную форму, совместно с одним или более

15 терапевтически инертных носителей.

Дозировка может варыиваться в широких пределах и ее, разумеется, следует подбирать в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. В случае перорального введения дозировка для взрослых может варыиваться примерно от 0,01 мг до 1000 мг в день соединения общей формулы I или

20 соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. Суточную дозу можно вводить единственной дозой или разделенными дозами и, кроме того, верхний предел также можно превышать, если к этому имеются показания.

#### Состав таблетки (влажная грануляция)

№	Ингредиенты	мг/таблетку		
		5 мг	25 мг	100 мг
	500 мг			
1.	Соединение формулы I	5	25	100
30	500			
2.	Лактоза безводная DTG	125	105	30
	150			
35	3. Sta-Rx 1500	6	6	6
	30			
40	4. Микрокристаллическая целлюлоза	30	30	30
	150			
45	5. Стеарат магния	1	1	1
	1			
	Всего	167	167	167
	831			

#### Процедура изготовления

1. Смешать ингредиенты 1, 2, 3 и 4 и гранулировать с очищенной водой.
2. Высушить гранулы при 50°C.

3. Пропустить гранулы через подходящее помольное устройство.  
 4. Добавить ингредиент 5 и смешивать три минуты; спрессовать с помощью подходящего пресса.

5 **Состав капсулы**

№	Ингредиенты	мг/капсулу			
		5 мг	25 мг	100 мг	500 мг
1.	Соединение формулы I	5	25	100	500
10	2. Водная лактоза	159	123	148	---
15	3. Кукурузный крахмал	25	35	40	70
15	4. Тальк	10	15	10	25
15	5. Стеарат магния	1	2	2	5
	Всего	200	200	300	600

Процедура изготовления

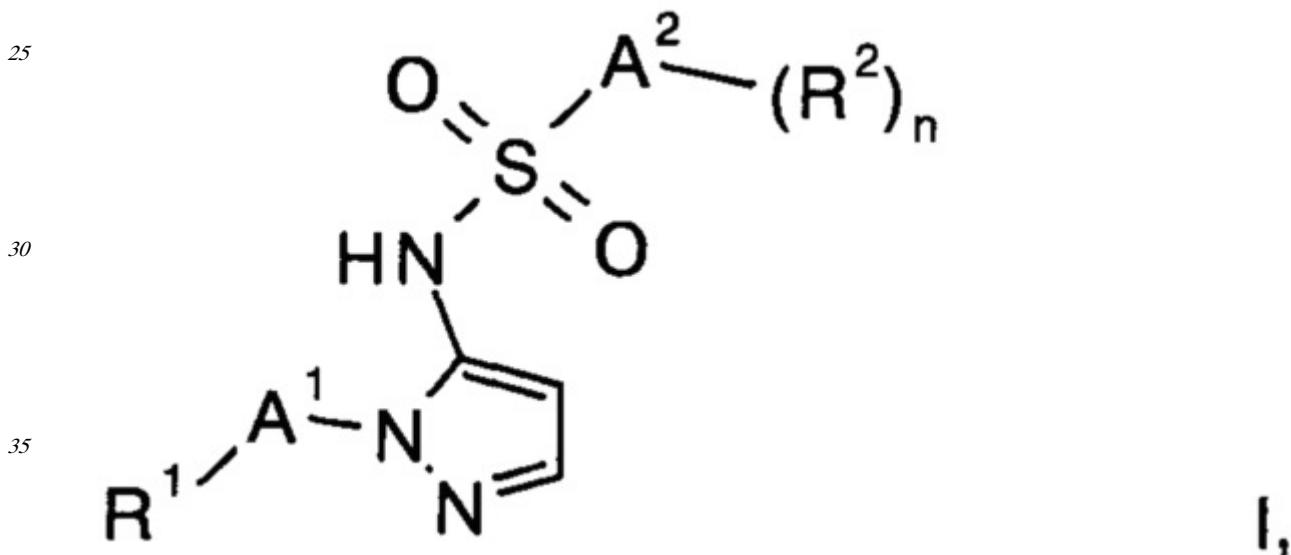
1. Смешать ингредиенты 1, 2 и 3 в подходящем миксере в течение 30 минут.

2. Добавить ингредиенты 4 и 5 и смешивать в течение 3 минут.

20 3. Заполнить приготовленной смесью подходящую капсулу.

(57) Формула изобретения

1. Применение соединения формулы I



где

40  $A^1$  представляет собой фенил, пиридинил, тиазолил, пиrimидинил или [1,2,4]тиадиазолил;

$R^1$  представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном, или циклоалкил;

45  $A^2$  представляет собой фенил;

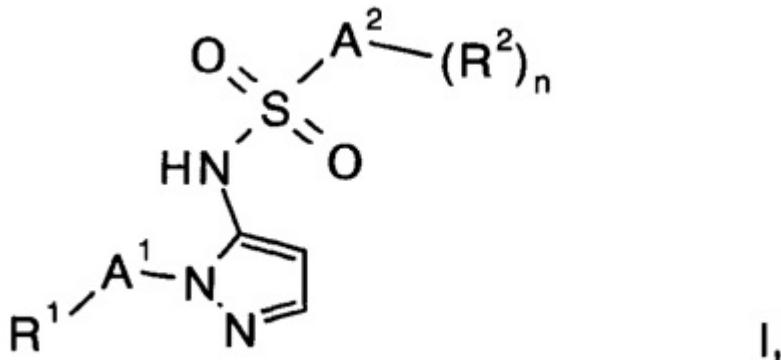
$R^2$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую аллоксигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном,  $S(O)_2$ -низший алкил, замещенный галогеном;

и равно 1 или 2;  
или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты в качестве агониста рецептора окситоцина.

2. Применение соединения формулы I

5

10



15

где

$A^1$  представляет собой фенил, пиридинил, тиазолил, пиримидинил или [1,2,4]тиадиазолил;

20

$R^1$  представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном, или циклоалкил;

$A^2$  представляет собой фенил;

25

$R^2$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую алcoxигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном, S(O)2-низший алкил, замещенный галогеном;

и равно 1 или 2;

для изготовления лекарственного средства, обладающего агонистической активностью в отношении рецептора окситоцина.

30

3. Применение соединения формулы I по любому из пп. 1 или 2, которое представляет собой

4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-этил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-пропил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

35

2-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-дифторметокси-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-фторфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-циано-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

40

N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

N-(2-пиримидин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

2,4-дихлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

45

4-хлор-2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-(1-фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

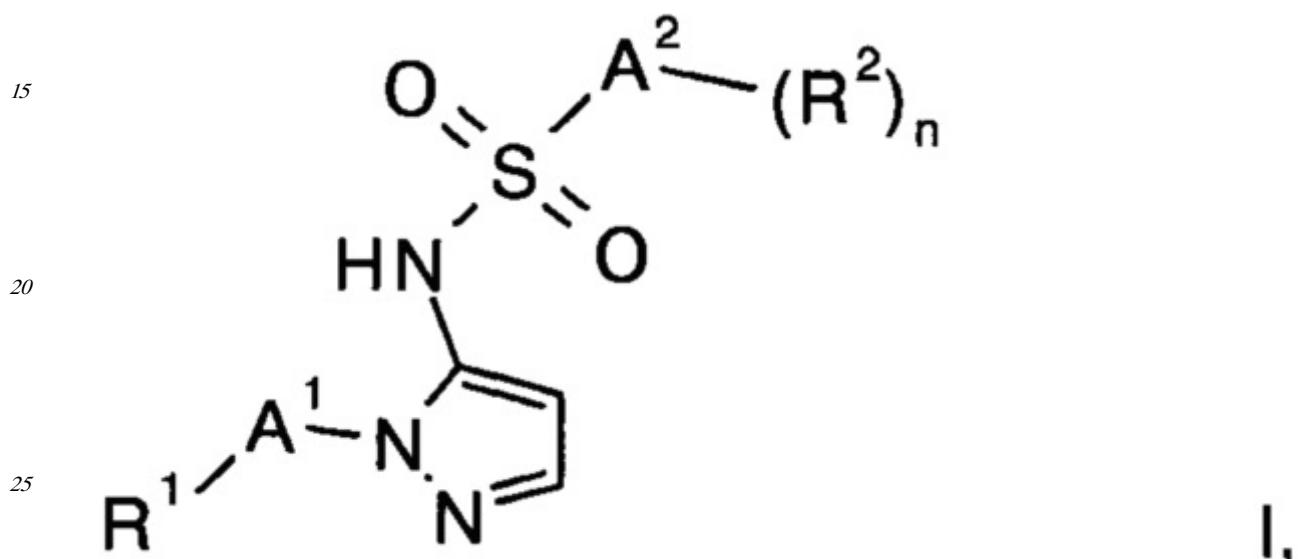
N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-этил-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-циано-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилсульфанилбензолсульфонамид  
 4-трифторметил-N-[2-(2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-  
 бензолсульфонамид

- 5 2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметансульфонилбензолсульфонамид  
 3-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 N-[2-(3-циклогексил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-  
 этилбензолсульфонамид и
- 10 4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид.  
 4. Способ связывания рецептора окситоцина, включающий введение эффективного  
 количества соединения формулы I



где

30  $A^1$  представляет собой фенил, пиридинил, тиазолил, пиримидинил или [1,2,4]тиадиазолил;

$R^1$  представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном, или циклоалкил;

35  $A^2$  представляет собой фенил;

$R^2$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую аллоксигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном,  $S(O)_2$ -низший алкил, замещенный галогеном;

и равно 1 или 2.

40 5. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в отношении рецептора окситоцина, включающая терапевтически инертный носитель и соединение формулы I

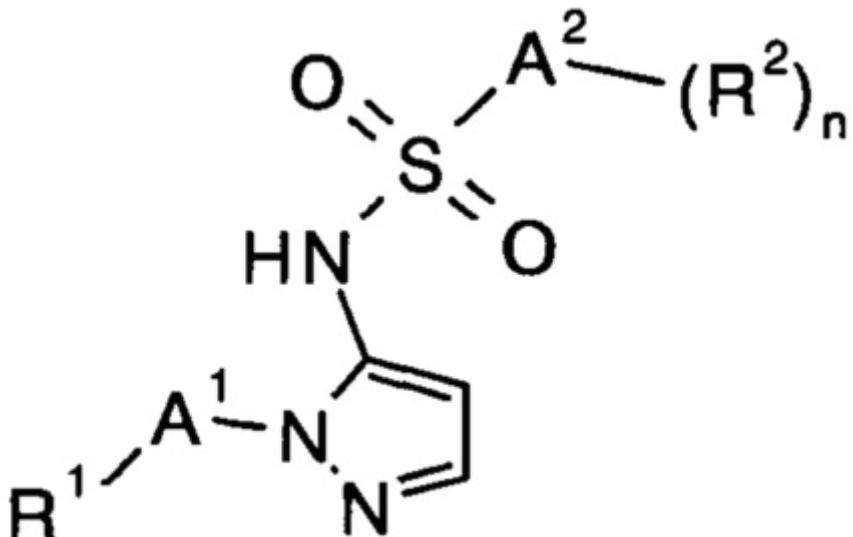
45

5

10

15

I,



где

16  $A^1$  представляет собой фенил, пиридинил, тиазолил, пиримидинил или [1,2,4]тиадиазолил;

17  $R^1$  представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном, или циклоалкил;

18  $A^2$  представляет собой фенил;

19  $R^2$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую алcoxигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном, S(O)<sub>2</sub>-низший алкил, замещенный галогеном;

20  $n$  равно 1 или 2;

21 при этом соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

22 4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

23 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

24 4-этил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

25 4-пропил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

26 2-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

27 4-дифторметокси-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

28 4-хлор-N-[2-(4-фторфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

29 4-циано-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

30 N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

31 4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

32 4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

33 N-(2-пиримидин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

34 2,4-дихлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

35 4-хлор-2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

36 4-(1-фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

37 N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

38 4-хлор-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

39 4-этил-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

40 4-циано-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

41 N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилсульфанилбензолсульфонамид

42 4-трифторметил-N-[2-(2-трифторметилпиримидин-4-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-

бензолсульфонамид

2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметансульфонилбензолсульфонамид

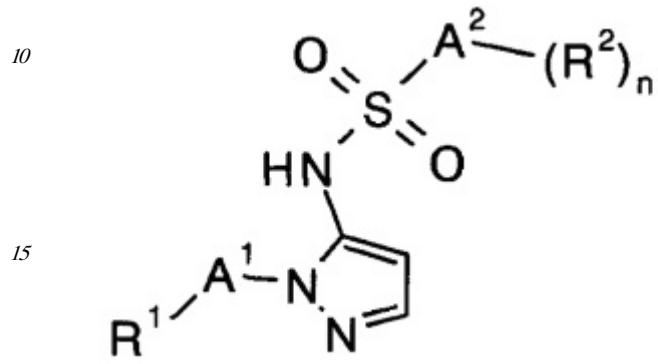
3-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

5 N-[2-(3-циклогексил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-

этилбензолсульфонамид и

4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид.

6. Соединение формулы I



I,

где

20  $A^1$  представляет собой фенил, пиридинил, тиазолил, пиримидинил или [1,2,4]тиадиазолил;

$R^1$  представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном, или циклоалкил;

25  $A^2$  представляет собой фенил;

$R^2$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую алоксигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном,  $S(O)_2$ -низший алкил, замещенный галогеном;

30  $n$  равно 1 или 2;

при этом соединение представляет собой

4-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-этил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-пропил-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

35 2-хлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-дифторметокси-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-фторфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-циано-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

40 N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

2,4-дихлор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

45 4-хлор-2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

4-(1-фторэтил)-N-(2-пиридин-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-бензолсульфонамид

N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

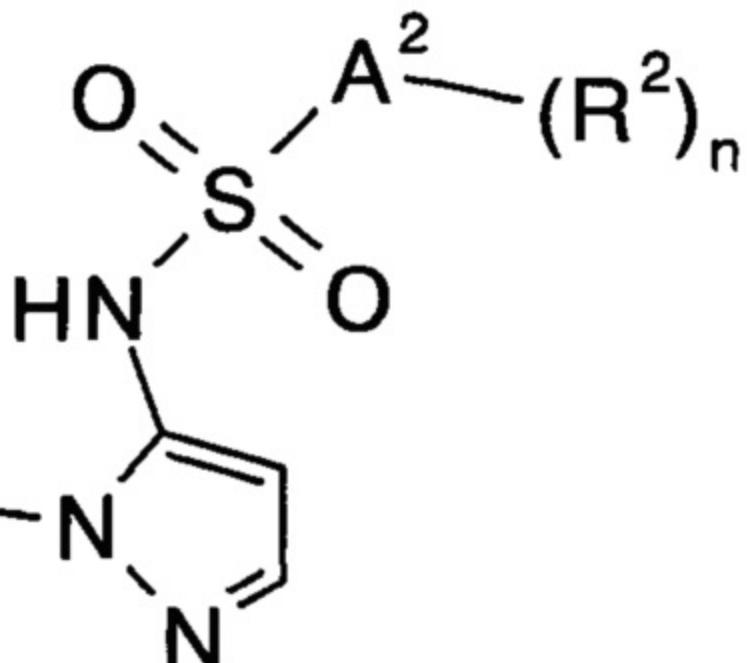
4-этил-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-циано-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-ил)-4-трифторметилсульфанилбензолсульфонамид  
 4-трифторметил-N-[2-(2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-2H-пиразол-3-ил]-  
 бензолсульфонамид

- 5 2-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 N-(2-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-ил)-4-трифторметансульфонилбензолсульфонамид  
 3-фтор-N-(2-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид  
 N-[2-(3-циклогексил-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2H-пиразол-3-ил]-4-  
 этилбензолсульфонамид и  
 10 4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид.

7. Соединение формулы IA

15



20

25

IA,

30

где

A<sup>1</sup> представляет собой тиазолил, пиrimидинил или [1,2,4]тиадиазолил;

35 R<sup>1</sup> представляет собой водород, низший алкил, галоген, низший алкил, замещенный галогеном, или циклоалкил;

A<sup>2</sup> представляет собой фенил;

40 R<sup>2</sup> представляет собой галоген, низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, низшую алcoxигруппу, замещенную галогеном, цианогруппу, S-низший алкил, замещенный галогеном, S(O)<sub>2</sub>-низший алкил, замещенный галогеном;

45 n равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

8. Соединение формулы IA по п. 7, представляющее собой:

N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-хлор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

4-этил-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид

N-(2-пиrimидин-2-ил-2H-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

4-трифторметил-N-[2-(2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-2H-пиразол-3-ил]-

бензолсульфонамид

N-[2-(3-циклогексил-1,2,4]тиадиазол-5-ил)-2H-пиразол-3-ил]-4-  
этилбензолсульфонамид или  
4-хлор-2-фтор-N-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-бензолсульфонамид.

5

10

15

20

25

30

35

40

45