

R U 2 4 8 7 1 2 0 C 2



(19) RU (11) 2 487 120 (13) C2

(51) МПК
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009142024/04, 15.04.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.04.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.04.2007 DE 102007018151.7

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2011 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 10.07.2013 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1403235 A, 31.03.2004. WO 2007/039114 A, 12.04.2007. WO 01/11966 A, 22.02.2001. WO 01/11965 A, 22.02.2001. REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 08.10.2001 CAS RN: 349411-19-4. REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 08.10.2001 CAS RN: 360770-08-7. REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 26.05.2006 CAS RN: 885662-85-1. RU 2304435 C2, 20.04.2005.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.11.2009

(86) Заявка РСТ:
EP 2008/002994 (15.04.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/125337 (23.10.2008)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

ФРАНК Роберт (DE),
 БАРЕНБЕРГ Грегор (DE),
 КРИСТОФ Томас (DE),
 ШИНЕ Клаус (DE),
 ДЕ-ВРИ Жан (DE),
 СОНДЕРС Дерек (DE),
 ПШЕВОСНИ Михаэль (DE),
 ЗУНДЕРМАНН Бернд (DE),
 ЛИ Чжиу (KR)

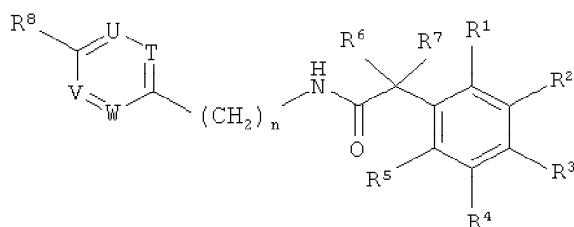
(73) Патентообладатель(и):
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

R U 2 4 8 7 1 2 0 C 2

(54) НОВЫЕ ЛИГАНДЫ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к замещенным соединениям общей формулы I

в которой n означает 1; R¹ означает H; F; Cl;

Br или I; R² означает H; F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH или -OR¹⁶; R³ означает H; F; Cl; Br; I; -NH₂; -NO₂; -OH; -C(=O)-NH₂; -C(=NH)-NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-R²⁵ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный алифатический C₁₋₁₀ радикал, где указанные заместители независимо друг от друга выбраны из группы, включающей F; -OH; -NH₂; -NH(C₁₋₅-алкил) и -N(C₁₋₅-алкил)(C₁₋₅-алкил); R⁴ означает H; F; Cl; Br; I или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C₁₋₁₀ радикал; R⁵ означает H; F; Cl; Br или I; R⁶ означает H или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C₁₋₁₀ радикал; R⁷ означает водород; R⁸

означает -CF₃; -O-CF₂H; -O-CF₂H; -CFH₂; -CF₂H или незамещенный или по меньшей мере монозамещенный трет-бутильный радикал; T означает C-R³⁵; U означает C-R³⁶; V означает N или C-R³⁷; W означает C-R³⁸; и где значения для R13, R16, R18, R25, R35, R36, R37 и R38 такие, как указано в п.1 формулы изобретения. Кроме того, изобретение относится к способам получения описанных выше соединений, к лекарственному соединению на основе этих соединений для лечения нарушений или заболеваний, опосредуемых ванилоидными рецепторами, а также к применению соединений формулы I для изготовления лекарственного средства. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые найдут свое применение в качестве лигандов ванилоидных рецепторов. 7 н. и 18 з.п. ф-лы, 34 пр., 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2009142024/04, 15.04.2008

(24) Effective date for property rights:
15.04.2008

Priority:

(30) Convention priority:
16.04.2007 DE 102007018151.7

(43) Application published: 27.05.2011 Bull. 15

(45) Date of publication: 10.07.2013 Bull. 19

(85) Commencement of national phase: 16.11.2009

(86) PCT application:
EP 2008/002994 (15.04.2008)(87) PCT publication:
WO 2008/125337 (23.10.2008)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"

(51) Int. Cl.
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(72) Inventor(s):

FRANK Robert (DE),
BARENBERG Gregor (DE),
KRISTOF Tomas (DE),
ShINE Klaus (DE),
DE-VRI Zhan (DE),
SONDERS Derek (DE),
PShEVOSNI Mikhael' (DE),
ZUNDERMANN Bernd (DE),
LI Chzhiu (KR)

(73) Proprietor(s):

GRJuNENTAL' GMBKh (DE)

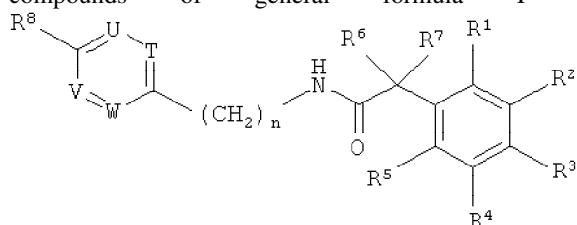
RU 2487120 C2

(54) NOVEL VANILLOID RECEPTOR LIGANDS AND USE THEREOF IN PRODUCING MEDICINAL AGENTS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to substituted compounds of general formula I



, in which n equals 1; R¹ denotes H; F; Cl; Br or I; R² denotes H; F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH or -OR¹⁶; R³ denotes H; F; Cl; Br; I; -NH₂; -NO₂; -OH; -C(=O)-NH₂; -C(=NH)-NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-R²⁵ or a linear or branched, saturated or unsaturated, unsubstituted or at least mono-substituted aliphatic C₁₋₁₀ radical, where said substitutes are independently selected

from a group which includes F; -OH; -NH₂; -NH(C₁₋₅-alkyl) and -N(C₁₋₅-alkyl)(C₁₋₅-alkyl); R⁴ denotes H; F; Cl; Br, I or a linear or branched, saturated or unsaturated, unsubstituted aliphatic C₁₋₁₀ radical; R⁵ denotes H; F; Cl; Br or I; R⁶ denotes H or a linear or branched, saturated or unsaturated, unsubstituted aliphatic C₁₋₁₀ radical; R⁷ denotes hydrogen; R⁸ denotes -CF₃; -O-CFH₂; -O-CF₂H; -CFH₂; -CF₂H or an unsubstituted or at least mono-substituted tert-butyl radical; T denotes C-R³⁵; U denotes C-R³⁶; V denotes N or C-R³⁷; W denotes C-R³⁸ and where values of R₁₃, R₁₆, R₁₈, R₂₅, R₃₅, R₃₆, R₃₇ and R₃₈ are as given in claim 1 of the invention. The invention also relates to methods of producing the compounds described above, a medicinal compound based on said compounds for treating vanilloid receptor mediated disorders or diseases, as well as use of compounds of formula I to produce a medicinal agent.

RU 2487120 C2

EFFECT: novel compounds used as vanilloid receptor ligands are obtained and described.

25 cl, 34 ex, 1 tbl

R U 2 4 8 7 1 2 0 C 2

R U 2 4 8 7 1 2 0 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение касается новых лигандов ванилоидных рецепторов, способов их получения, лекарственных средств, содержащих вышеуказанные соединения, и применения вышеуказанных соединений для изготовления лекарственных средств.

10 Лечение боли, в частности невропатической боли, имеет большое значение в области медицины. Потребность в эффективной терапии боли существует во всем мире. Актуальность потребности в эффективных терапевтических методах для обеспечения специально приспособленного и целевого лечения

15 хронической и нехронической боли, что подразумевает лечение боли, которое является эффективным и достаточным с точки зрения пациента, также очевидна из большого числа научных публикаций, касающихся практической

20 аналгезии и фундаментального исследования ноцицепции, которые вышли в свет в последнее время.

25

30

35

40

45

50

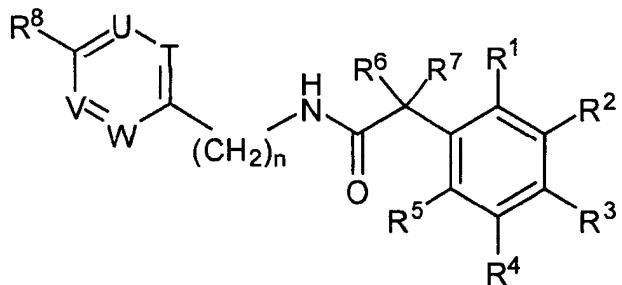
Пригодной начальной точкой для лечения боли; в частности боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли и висцеральной боли, особенно предпочтительно, невропатической боли, 5 является ванилоидный рецептор подтипа 1 (VR1/TRPV1), который чаще также известен как капсаициновый рецептор. Этот рецептор стимулируется, среди прочего, ванилоидами, такими как, например, капсаицин, повышенной 10 температурой и избытком протонов и играет центральную роль в возникновении боли. Это, кроме того, имеет значение для многочисленных 15 других физиологических и патофизиологических процессов, таких как, например, мигрень; депрессия; нейродегенеративные заболевания; когнитивные нарушения; состояния тревоги; эпилепсия; кашель; диарея; зуд; воспаления; нарушения сердечно-сосудистой системы; нарушения приема пищи; зависимость от лекарственных средств; злоупотребление 20 лекарственными средствами и, в частности, недержание мочи.

Таким образом, цель настоящего изобретения заключалась в обеспечении 25 новых соединений, которые являются пригодными, в частности, для использования в качестве фармакологически активных ингредиентов в лекарственных средствах, предпочтительно в лекарственных средствах для 30 лечения нарушений или заболеваний, которые, по меньшей мере частично, опосредуются ванилоидными рецепторами 1 (VR1/TRPV1 рецепторы).

Неожиданно было установлено, что замещенные соединения общей формулы I, определенные ниже, демонстрируют отличное сродство к ванилоидному 35 рецептору подтипа 1 (VR1/TRPV1 рецептор) и, вследствие этого, пригодны, в частности, для профилактики и/или лечения нарушений или заболеваний 40 которые, по меньшей мере частично, опосредуются ванилоидными рецепторами 1 (VR1/TRPV1). Замещенные соединения общей формулы I, определенные ниже, также проявляют противовоспалительное действие.

Таким образом, цель настоящего изобретения заключалась в обеспечении 45 замещенных соединений общей формулы I,

50



в которой

15 n означает 0, 1, 2, 3, или 4;

20 R¹ означает H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁹; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR¹⁰)-(NHR¹¹); -O-P(=O)₂-O-R¹²; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; или -S(=O)₂-R²⁷ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C₁₋₁₀ радикал;

30 R² означает H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁹; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR¹⁰)-(NHR¹¹); -O-P(=O)₂-O-R¹²; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; или -S(=O)₂-R²⁷ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C₁₋₁₀ радикал;

45 R³ означает H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁹; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR¹⁰)-(NHR¹¹); -O-P(=O)₂-O-R¹²; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-

⁵ R^{26} ; или $-S(=O)_2-R^{27}$ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

¹⁰ R^4 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^9$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{10})-(NHR^{11})$; $-O-P(=O)_2-O-R^{12}$; $-NHR^{13}$; $-NR^{14}R^{15}$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-C(=O)-NHR^{18}$; $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$; $-S(=O)_2-NHR^{21}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-C(=O)-OR^{24}$; $-C(=O)-R^{25}$; $-S(=O)-R^{26}$; или $-S(=O)_2-R^{27}$ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

²⁰ R^5 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^9$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{10})-(NHR^{11})$; $-O-P(=O)_2-O-R^{12}$; $-NHR^{13}$; $-NR^{14}R^{15}$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-C(=O)-NHR^{18}$; $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$; $-S(=O)_2-NHR^{21}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-C(=O)-OR^{24}$; $-C(=O)-R^{25}$; $-S(=O)-R^{26}$; или $-S(=O)_2-R^{27}$ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

³⁵ R^6 означает в каждом случае водород или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

⁴⁰ R^7 означает водород или $-OH$;

⁴⁵ или R^6 и R^7 образуют, вместе со связующим атомом углерода в качестве члена кольца,

⁵⁰ насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный три-членный, четыре-членный, пяти-членный, или шести-членный циклоалифатический радикал;

5 R^8 означает $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; $-O-CF_2$; $-O-CF_2H$; $-CF_2H$; $-CF_2H$; или незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный трет-бутильный радикал;

Т означает $C-R^{35}$ и U означает $C-R^{36}$ и V означает N и W означает $C-R^{38}$ или

10 Т означает $C-R^{35}$ и U означает N и V означает $C-R^{37}$ и W означает $C-R^{38}$ или

15 Т означает N и U означает $C-R^{36}$ и V означает $C-R^{37}$ и W означает $C-R^{38}$ или

20 Т означает N и U означает N и V означает $C-R^{37}$ и W означает $C-R^{38}$ или

25 Т означает $C-R^{35}$ и U означает N и V означает N и W означает $C-R^{38}$, Т означает $C-R^{35}$ и U означает $C-R^{36}$ и V означает $C-R^{37}$ и W означает $C-R^{38}$,

30 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ и R^{27} каждый независимо

35 означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

40 ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный, три-членный, четыре-членный, пяти-членный, шести-членный, семи-членный, восьми-членный, или девяти-членный 45 циклоалифатический радикал, необязательно содержащий по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной моноциклической или 50 полициклической кольцевой системой и/или может быть присоединен

через линейную или разветвленную, незамещенную или, по меньшей мере, монозамещенную С₁₋₆ алкиленовую группу или дву-шестичленную гетероалкиленовую группу;

5

или незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный пяти-
четырнадцатичленный арильный радикал или гетероарильный радикал,
который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной,
незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной
моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может
быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную
или, по меньшей мере, монозамещенную С₁₋₆ алкиленовую группу или
дву-шестичленную гетероалкиленовую группу;

10

15

20

25

30

35

40

45

50

R³⁵, R³⁶, и R³⁷ каждый независимо означает H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)²R²⁷

линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный,
незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический
С₁₋₁₀ радикал;

или незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный пяти-
четырнадцатичленный арильный радикал или гетероарильный радикал,
который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной,
незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной
моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может
быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную
или, по меньшей мере, монозамещенную С₁₋₆ алкиленовую группу или С₂₋₆
алкениленовую группу или С₂₋₆-алкиниленовую группу;

R³⁸ означает F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CF₂ Cl; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -

5 NHR^{39} ; $-\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$; $-\text{OR}^{42}$; $-\text{SR}^{43}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{-NHR}^{44}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^{45}\text{R}^{46}$; $-\text{S}(=\text{O})_2$ -
 NHR⁴⁷; $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-NR}^{48}\text{R}^{49}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^{50}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{51}$; $-\text{S}(=\text{O})\text{-R}^{52}$; $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^{53}$; -
 C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁵⁴; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR⁵⁵)-(NHR⁵⁶);

5

10

линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный,
 незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический
 C₁₋₁₀ радикал;

15

20

25

30

35

40

45

ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или, по меньшей мере,
 монозамещенный три-членный, четыре-членный, пяти-членный, шести-
 членный, семи-членный, восьми-членный, или девяти-членный
 циклоалифатический радикал, необязательно имеющий по меньшей
 мере один гетероатом в качестве члена кольца, каждый из которых
 присоединен к материнской структуре через атом углерода в кольце
 циклоалифатического радикала и сконденсированный с насыщенной или
 ненасыщенной, незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной
 моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может
 быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную
 или, по меньшей мере, монозамещенную C₁₋₆ алкиленовую группу или C₂₋₆
 алкениленовую группу или C₂₋₆ алкиниленовую группу;

или незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный пяти-
 четырнадцатичленный арильный радикал или гетероарильный радикал,
 который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной,
 незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной
 моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может
 быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную
 или, по меньшей мере, монозамещенную C₁₋₆ алкиленовую группу или C₂₋₆
 алкениленовую группу или C₂₋₆-алкиниленовую группу;

50

R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , и R^{56}
 каждый независимо

означает линейный или разветвленный, насыщенный или

ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический С₁₋₁₀ радикал;

5 ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный, три-членный, четыре-членный, пяти-членный, шести-членный, семи-членный, восьми-членный, или девяти-членный

10 циклоалифатический радикал, необязательно содержащий по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или,

15 по меньшей мере, монозамещенной моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или, по меньшей

20 мере, монозамещенную С₁₋₆ алкиленовую группу или дву-шестичленную гетероалкиленовую группу;

25 или незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный пяти-четырнадцатичленный арильный радикал или гетероарильный радикал, который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной

30 моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или, по меньшей мере, монозамещенную С₁₋₆ алкиленовую группу или дву-шестичленную гетероалкиленовую группу;

35 или

40 R⁴⁰ и R⁴¹ образуют, вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца,

45 насыщенный или ненасыщенный четыре-членный, пяти-членный, шести-членный, семи-членный, восьми-членный, или девяти-членный гетероциклоалифатический радикал, который является незамещенным или замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R⁵⁷ и необязательно имеет по меньшей мере один дополнительный гетероатом в качестве члена кольца, и который может быть сконденсирован с насыщенной или

ненасыщенной, незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной моноциклической или полициклической кольцевой системой;

5 R^{57} означает $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$, или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

10 R^{58} , R^{59} , и R^{60} каждый независимо означает $-C(=O)-R^{61}$; линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал

15 20 или незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный пяти-четырнадцатичленный арильный радикал или гетероарильный радикал, который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или, по меньшей мере, монозамещенной моноциклической или полициклической кольцевой системой и/или может 25 быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или, по меньшей мере, монозамещенную C_{1-6} алкиленовую группу или C_{2-6} алкениленовую группу или C_{2-6} алкиниленовую группу;

30 35 и R^{61} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или, по меньшей мере, монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

40 45 каждого необязательно в виде одного из его чистых стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, его рацематов или в виде смеси стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или каждого в виде соответствующих солей, или каждого в виде соответствующих сольватов;

50 где

каждый из вышеупомянутых алифатических C_{1-10} радикалов и трет-бутильных радикалов необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -
 5 CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅ алкила), -S(C₁₋₅ алкила), -NH(C₁₋₅ алкила), -
 N(C₁₋₅ алкил)-(C₁₋₅ алкил), -C(=O)-O-(C₁₋₅ алкила), -O-C(=O)-(C₁₋₅ алкила), -O-
 фенила, фенила, -OCF₃, и -SCF₃;

каждая из вышеупомянутых дву-шести-членных гетероалкиленовых групп, C₁₋₆
 10 алкиленовых групп, и C₂₋₆ алкениленовых групп и C₂₋₆ алкиниленовых групп
 необязательно может быть замещенной 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9
 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -
 15 CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅ алкила), -S(C₁₋₅ алкила), -NH(C₁₋₅ алкила), -
 N(C₁₋₅ алкил)-(C₁₋₅ алкила), -OCF₃, и -SCF₃;

вышеупомянутые гетероалкиленовые группы каждая необязательно имеет 1, 2,
 20 или 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода,
 серы, и азота (NH) в качестве звена(ьев);

25 каждый из вышеупомянутых (гетеро)циклоалифатических радикалов
 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо
 выбранными из группы, состоящей из -(C₁₋₆ алкилен)-OH, =CH₂, -O-(C₁₋₅
 30 алкилен)оксетанила, -(C₁₋₅ алкилен)-O-(C₁₋₅ алкилен)оксетанила, -CH₂-NH-(C₁₋₅
 алкила), -CH₂-N(C₁₋₅ алкила)₂, -N[C(=O)-(C₁₋₅ алкил)]фенила, -CH₂-O-(C₁₋₅
 алкила), оксо (=O), тиоксо (= S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-(C₁₋₅ алкила),
 -O-C(=O)-(C₁₋₅ алкила), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-(C₁₋₅ алкила), -(C₁₋₅
 35 алкила), -C(=O)-(C₁₋₅ алкила), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-(C₁₋₅ алкила), -NH-(C₁₋₅
 алкила), -N(C₁₋₅ алкила)₂, -NH-фенила, -N(C₁₋₅ алкил)фенила, циклогексила,
 циклопентила, (4,5)-дигидроизоксазолила, тиазолила, (1,2,5)-тиадиазолила,
 40 тиофенила, фенетила, пиперидинила, пирролидинила, -(CH₂)-пиридинила,
 пиридинила, -O-фенила, -O-бензила, фенила, и бензила, и каждая из
 циклических частей таких радикалов, как оксетанил, (4,5)-дигидроизоксазолил,
 45 тиазолил, (1,2,5)-тиадиазолил, тиофенил, фенетил, -N[C(=O)-(C₁₋₅
 алкил)]фенил, -NH-фенил, -N(C₁₋₅ алкил)фенил, -(CH₂)-пиридинил, пиридинил, -
 O-фенил, -O-бензил, фенил, и бензил может быть замещенной 1, 2, 3, 4, или 5
 50 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, -
 OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-алкила, -O-C₁₋₅ алкила, -O-CF₃, -S-CF₃, фенила, и

-O-бензила,

и, если не определено иное, каждый из вышеупомянутых
 5 (гетеро)циклоалифатических радикалов может необязательно иметь 1, 2, или
 или 3 (дополнительных) гетероатома, независимо выбранных из группы,
 состоящей из кислорода, азота, и серы;

10 каждое из колец вышеупомянутых моноциклических или полициклических
 кольцевых систем необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5

15 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо (=O),
 тиоксо (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-(C₁₋₅ алкила), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃,
 -S-CF₃, -SH, -S-(C₁₋₅ алкила), -(C₁₋₅ алкила), -C(=O)-(C₁₋₅ алкила), -C(=O)-OH, -
 20 C(=O)-O-(C₁₋₅ алкила), -NH-(C₁₋₅ алкила), -N(C₁₋₅ алкила)₂, -O-фенила, -O-
 бензила, фенила, и бензила, и каждая из циклических частей таких радикалов,
 как -O-фенил, -O-бензил, фенил, и бензил может быть замещенной 1, 2, 3, 4,
 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl,
 25 Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-алкила, -O-C₁₋₅-алкила, -O-CF₃, -S-CF₃,
 фенила, и -O-бензила,

30 и каждое из колец вышеупомянутых моноциклических или полициклических
 кольцевых систем является пяти-членным, шести-членным, или семи-членным
 и может необязательно иметь 1, 2, 3, 4, или 5 гетероатомов в качестве
 35 члена(ов) кольца, которые независимо выбраны из группы, состоящей из
 кислорода, азота, и серы;

и каждый из вышеупомянутых арильных радикалов или гетероарильных

40 радикалов необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5
 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -
 CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-алкила, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-
 45 алкила, -C₁₋₅ алкила, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-алкила, -NH-C₁₋₅-алкила, -N(C₁₋₅-
 алкила)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅ алкила, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅ алкила, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-
 алкила, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-алкила, -C(=O)-N-(C₁₋₅-алкила)₂, -O-
 50 фенила, -O-бензила, фенила, и бензила, и каждая из циклических частей таких
 радикалов, как -O-фенил, -O-бензил, фенил, и бензил может быть замещенной

1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-алкила, -O-C₁₋₅-алкила, -O-CF₃, -S-CF₃, фенила, и -O-бензила,

5

и

10 каждый из вышеупомянутых гетероарильных радикалов может необязательно иметь 1, 2, 3, 4, или 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота, и серы в качестве члена(ов) кольца.

15

Термин "гетероалкилен" обозначает алкиленовую цепь, в которой один или каждый из нескольких С-атомов заменен на гетероатомы, независимо выбранный(е) из группы, состоящей из кислорода, серы и азота (NH).

20

Гетероалкиленовые группы могут предпочтительно содержать 1, 2, или 3 гетероатом(а) и более предпочтительно один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из кислорода, серы и азота (NH), в качестве 25 звена(ьев). Гетероалкиленовые группы могут предпочтительно являться дву- шестичленными и более предпочтительно дву- или тричленными.

30

Можно упомянуть, например, гетероалкиленовые группы, такие как -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-, -(CH₂)-O-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₄-O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₄-, -C(C₂H₅)-(H)-O-, -O-C(C₂H₅)-(H)-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-NH-, и -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂.

35

Если один или несколько вышеупомянутых заместителей имеет линейную или разветвленную С₁₋₆-алкиленовую группу, последняя предпочтительно может 40 быть выбрана из группы, состоящей из -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -C(H)-(CH₃)-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -C(H)-(C(H)-(CH₃)₂)-, и -C(C₂H₅)-(H)-.

50

Насыщенные или ненасыщенные С₁₋₁₀ алифатические радикалы могут означать С₁₋₁₀-алкильный, С₂₋₁₀-алкенильный, или С₂₋₁₀-алкинильный радикал. С₂₋₁₀-алкенильные радикалы имеют по меньшей мере одну и предпочтительно 1, 2, 3, или 4 С-С-двойные связи, а С₂₋₁₀-алкинильные радикалы - по меньшей мере одну и предпочтительно 1, 2, 3, или 4 С-С-тройные связи.

Предпочтение отдают C₁₋₁₀-алкильным радикалам, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-метилбут-1-ила, 2-пентила, 3-пентила, втор-пентила, неопентила, 4-метилпент-1-ила, (3,3)-диметилбут-1-ила, н-гексила, н-гептила, 2-гептила, 3-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 2-нонила, 3-нонила, 4-нонила, 5-нонила, и (2,6)-диметилгепт-4-ила, которые необязательно могут быть замещенными 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -O-фенила, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-CH(CH₃)₂, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -OCF₃, и -SCF₃.

В другом предпочтительном варианте, C₂₋₁₀ алкенильные радикалы выбирают из группы, состоящей из винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-бутенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-метил-пропен-1-ила, 3-метилбут-2-ен-1-ила, (3,3)-диметилбут-1-енила, 2-метилбутен-2-ила, 1-пентенила, 2-пентенила, 3-пентенила, 4-пентенила, 1-гексенила, 1-гептенила, и 1-октенила, которые необязательно могут быть замещенными 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -OCF₃, и -SCF₃.

Предпочтение также отдают C₂₋₁₀ алкинильным радикалам, выбранным из группы, состоящей из (3,3)-диметилбут-1-инила, 4-метил-пент-1-инила, 1-гексинила, этинила, 1-пропинила, 2-пропинила, 1-бутинила, 2-бутинила, 3-бутинила, 1-пентинила, 2-пентинила, 3-пентинила, и 4-пентинила, которые необязательно могут быть замещенными 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -

$\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{OCF}_3$, и $-\text{SCF}_3$.

Особенно предпочтительные необязательно замещенные C_{1-10} алифатические 5 радикалы выбирают из группы, состоящей из метила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CCl}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-SF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-SH}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{C}_2\text{H}_5)$, этила, $-\text{CF}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CHF-CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_2\text{-CFCl}_2$, $-\text{CFCl-CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CFCl-CFCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$, $-\text{CH}_2\text{-CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CBr}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$, н-пропила, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$, 20 изопропила, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{O-CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{S-CH}_3)$, н-бутила, $-\text{CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-C(CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)-O-C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-фенила}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, 25 н-пентила, втор-пентила, неопентила, н-гексила, винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-бутенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-метилбутен-2-ила, (1,1,2)-трифтор-1-бутенила, 1-пентенила, 2-пентенила, 3-пентенила, 4-пентенила, $-\text{CF=CF}_2$, $-\text{CCl=CCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF=CF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CCl=CCl}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C-I}$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$, и $-\text{C}\equiv\text{C-Cl}$.

Если один или несколько вышеупомянутых заместителей означают 35 (гетеро)циклоалифатический радикал, который необязательно может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или, по 40 меньшей мере, монозамещенной моноциклической или полициклической кольцевой системой, последняя предпочтительно может быть выбрана из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 45 циклогептила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, имидазолидинила, тетрагидрофуринила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, 50 тиоморфолинила, тетрагидропиранамила, оксетанила, (1,2,3,6)-тетрагидропиридинила, азепамила, азокамила, диазепамила, дитиоламила,

(1,3,4,5)-тетрагидропиридо[4.3-*b*]индолила, (3,4)-дигидро-1Н-изохинолинила, (1,3,4,9)-тетрагидро[*b*]карболинила, и (1,3)-тиазолидинила.

- 5 В качестве примеров пригодных (гетеро)циклоалифатических радикалов, которые могут быть незамещенными или монозамещенными или полизамещенными и сконденсированными с моноциклической или 10 бициклической кольцевой системой, здесь можно упомянуть (4,5,6,7)-тетрагидроизоксазоло[5.4-*c*]пиридинил, (2,3)-дигидро-1Н-инденил, 3-аза-15 бицикло[3.1.1]гептил, 3-аза-бицикло[3.2.1]октил, 6-аза-бицикло[3.3.1]гептил, 8-аза-бицикло[3.2.1]октил, изоиндолил, индолил, (1,2,3,4)-тетрагидрохинолинил, (1,2,3,4)-тетрагидроизохинолинил, (2,3)-дигидро-1Н-изоиндолил, (1,2,3,4)-20 тетрагидронафтил, (2,3)-дигидробензо[1.4]диоксинил, бензо[1.3]диоксолил, (1,4)-бензодиоксанил, (2,3)-дигидротиено[3.4-*b*][1.4]диоксинил, (3,4)-дигидро-2Н-бензо[1.4]оксазинил, октагидро-1Н-изоиндолил, и октагидро-пирроло[3.4-*c*]пирролил.
- 25 (Гетеро)циклоалифатические радикалы могут образовывать, в пределах объема настоящего изобретения, спироциклические радикалы с другим (гетеро)циклоалифатическим радикалом с помощью общего атома углерода 30 двух колец.

35 В качестве примеров пригодных спироциклических радикалов здесь можно упомянуть 6-азаспиро[2.5]октильный радикал, 8-азаспиро[4.5]децильный радикал и 1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-енильный радикал.

Более предпочтительно, каждый из (гетеро)циклоалифатических радикалов 40 необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо (=O), тиоксо (= S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, 45 -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-OH, 50 -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-

5 OH, =CH₂, -CH₂-O-CH₂-оксетанила, -O-CH₂-оксетанила, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NH-C₂H₅, -N-[C(=O)-C₂H₅]-фенила, -N-[C(=O)-CH₃]-фенила, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -NH-фенила, -N(CH₃)фенила, -N(C₂H₅)фенила, -N(C₂H₅)фенила, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, (4,5)-дигидроизоксазолила, тиазолила, (1,2,5)-тиадиазолила, тиофенила, фенетила, циклогексила, циклопентила, пиперидинила, пирролидинила, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -(CH₂)пиридинила, пиридинила, -O-фенила, -O-бензила, фенила, и бензила, и каждая из циклических частей таких радикалов, как оксетанил, (4,5)-дигидроизоксазолил, тиазолил, (1,2,5)-тиадиазолил, 10 тиофенил, фенетил, -N-[C(=O)-C₂H₅]фенил, -N-[C(=O)-CH₃]фенил, -NH-фенил, -N(CH₃)фенил, -N(C₂H₅)фенил, -(CH₂)пиридинил, пиридинил, -O-фенил, -O-бензил, фенил, и бензил может быть замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 15 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, фенила, и -O-бензила. 20

25

Если один или несколько вышеупомянутых заместителей означают арильный радикал, последний предпочтительно может быть выбран из группы, состоящей из фенила и нафтила (1-нафтила и 2-нафтила). 30

35

Если один или несколько вышеупомянутых заместителей означает гетероарильный радикал, последний предпочтительно может быть выбран из группы, состоящей из тетразолила, тиофенила, фуранила, пирролила, пиразолила, пиразинила, пирина, триазолила, пиридинила, имидазолила, индолила, изоиндолила, бензо[b]фуранила, бензо[b]тиофенила, 40 бензоксазолила, бензоксазолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, пиридинила, пиразинила, пиридинила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, и изохинолинила. 45

50

В качестве примеров пригодных арильных и гетероарильных радикалов, которые могут быть незамещенными или монозамещенными или полизамещенными и сконденсированными с моноциклической или бициклической кольцевой системой, здесь можно упомянуть изоиндолил,

индолил, (1,2,3,4)-тетрагидрохинолинил, (1,2,3,4)-тетрагидроизохинолинил,
 (2,3)-дигидро-1Н-изоиндолил, (1,2,3,4)-тетрагидронафтил, (2,3)-
 5 дигидробензо[1.4]диоксииил, (2,3)-дигидротиено[3.4-*b*][1.4]диоксииил,
 бензо[1.3]диоксолил, и (1,4)-бензодиоксанил.

Более предпочтительно, каждый из арильных радикалов или гетероарильных
 10 радикалов необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, метила, этила, н-
 15 пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -
 20 NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O₂)-C₂H₅, -NH-S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-
 25 N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-фенила, -O-бензила, фенила, и бензила, и каждая из циклических частей таких радикалов, как -O-фенил, -O-бензил, фенил, и бензил может быть замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо
 30 выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, фенила, и -O-бензила.
 35

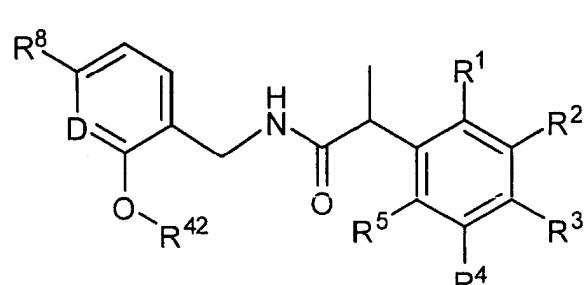
В случае, если присутствует полициклическая кольцевая система, такая как
 40 бициклическая кольцевая система, различные кольца независимо могут проявлять различную степень насыщенности, то есть, могут быть насыщенными или ненасыщенными. Полициклическая кольцевая система предпочтительно является бициклической кольцевой системой.

45 В качестве примеров арильных радикалов, сконденсированных с моноциклической или полициклической кольцевой системой, можно упомянуть (1,3)-бензодиоксолил и (1,4)-бензодиоксанил.

Если один или несколько вышеупомянутых заместителей имеют
моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, последняя
предпочтительно может быть замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями,
независимо выбранными из группы, состоящей из оксо (=O), тиоксо (= S), F, Cl,
Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂,
-O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, метила, этила, н-
пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-
пентила, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-
O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -
NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-
CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃,
-C(=O)-nH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-фенила, -O-бензила,
фенила, и бензила, и каждая из циклических частей таких радикалов, как -O-
фенил, -O-бензил, фенил, и бензил может быть замещенной 1, 2, 3, 4, или 5
заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, -
OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила,
втор-бутила, изобутила, трет-бутила, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃,
-O-CF₃, -S-CF₃, фенила, и -O-бензила.

Если радикалы R⁴¹ и R⁴², вместе со связующим атомом азота в качестве члена
кольца, образуют гетероциклоалифатический радикал, который замещен 1, 2, 3,
4 или 5 радикалами R⁵⁷, каждый из этих радикалов R⁵⁷, имеет независимо друг
от друга, одно из указанных значений.

Предпочтение отдают соединениям общей формулы Ia,



в которой

5 D означает N или CH;

10 R¹ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³; -S(=O)₂-R²⁷ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

15 R² означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³; -S(=O)₂-R²⁷ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

20 R³ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³; -S(=O)₂-R²⁷ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

25 R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³; -S(=O)₂-R²⁷ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

30 R⁵ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³; -S(=O)₂-R²⁷ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

35 R⁸ означает -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; трет-бутил; или -C(CH₃)₂(CH₂OH);

40 R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³ и R²⁷ каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-

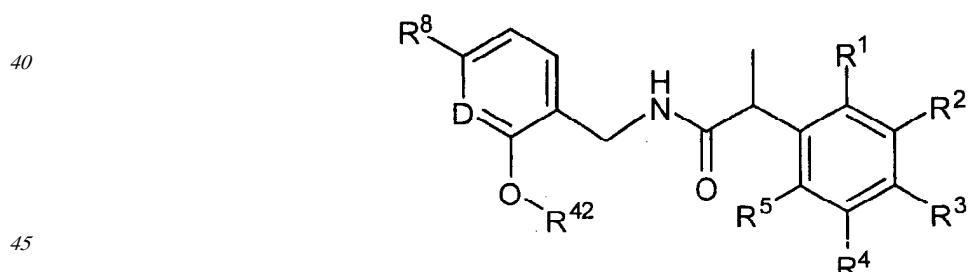
пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила и этенила;

5 R^{42} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$;

10 или радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила, циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, имидазолидинила, тетрагидрофуанила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пiperазинила, азепанила, 15 диазепанила, азоканила, и тиоморфолинила, каждый из которых необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо 20 выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

25 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или 30 диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде 35 соответствующих сольватов.

35 Особое предпочтение отдают соединениям общей формулы Ia,



50 в которой

D означает N или CH;

5 R¹ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;
 SR¹⁷, -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

10 R² означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;
 SR¹⁷, -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

15 R³ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;
 SR¹⁷, -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

20 R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;
 SR¹⁷, -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

25 R⁵ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;
 SR¹⁷, -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

R⁸ означает -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; трет-бутил; или -C(CH₃)₂(CH₂OH);

30 R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³ и R²⁷ каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;

35 R⁴² означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутил, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, и (3,3)-диметилбутила;

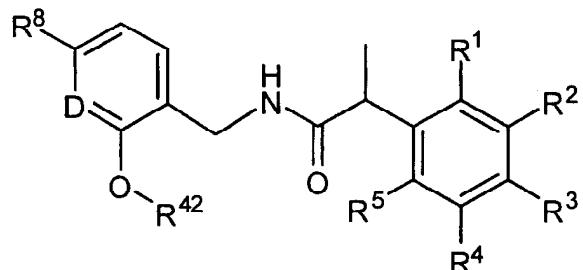
40 или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила, каждый из которых необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

45 50 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в

частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

10 Наибольшее предпочтение отдают соединениям общей формулы Ia,

15



Ia,

20

25

в которой

D означает N или CH;

30

R¹ означает H; F; Cl; Br; или I;

35

R² означает H; F; Cl; Br; I; метил; -OH; -NH₂ или -OR¹⁶;R³ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

40

R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; метил, -OH; -NH₂; или -OR¹⁶;

45

R⁵ означает H; F; Cl; Br; или I;

50

R⁸ означает -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; трет-бутил; или -C(CH₃)₂(CH₂OH);R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³ и R²⁷ каждый независимо означает радикал, выбранный из

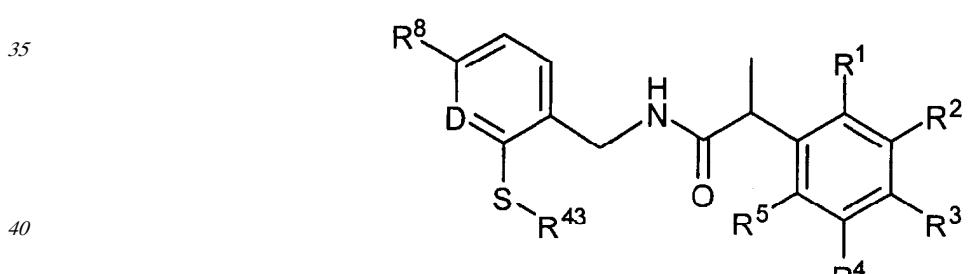
группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;

5 R^{42} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, и (3,3)-диметилбутила;

10 или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила, каждый из которых необязательно 15 может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

20 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, 25 при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

30 Предпочтение отдают соединениям общей формулы Ib,



45 в которой

D означает N или CH;

50 R^1 означает H; F; Cl; Br; I; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; -

5 SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

10 R^2 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

15 R^3 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

20 R^4 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

25 R^5 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

30 R^8 означает $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; трет-бутил; или $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$;

35 R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^{22} , R^{23} и R^{27} каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила и этенила;

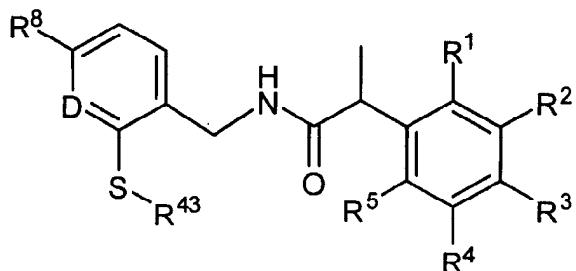
40 R^{43} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CH_2-O-$ CH_3 , этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-

пентила, 3-пентила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-C₂H₅, и -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила, циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, имидазолидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азепанила, диазепанила, азоканила, и тиоморфолинила, каждый из которых необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

Особое предпочтение отдают соединениям общей формулы Ib,



в которой

45 D означает N или CH;

50 R¹ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

⁵ R^2 означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

¹⁰ R^3 означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

¹⁵ R^4 означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

²⁰ R^5 означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

²⁵ R^8 означает $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; трет-бутил; или $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$;

R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^{22} , R^{23} и R^{27} каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;

³⁰ R^{43} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, и (3,3)-диметилбутила;

³⁵ или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила, каждый из которых необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

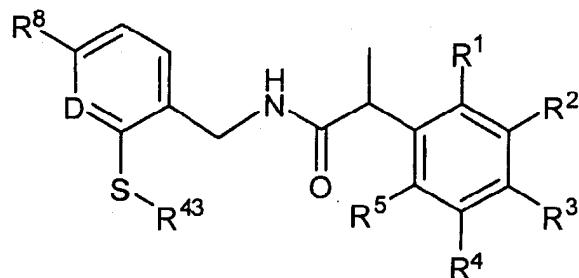
⁴⁰ в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде

соответствующих сольватов.

Наибольшее предпочтение отдают соединениям общей формулы Ib,

5

10



15

Ib,

в которой

20

D означает N или CH;

25

R¹ означает H; F; Cl; Br; или I;

25

R² означает H; F; Cl; Br; I; метил; -OH; -NH₂; или -OR¹⁶;

30

R³ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

35

R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; метил; -OH; -NH₂; или -OR¹⁶;

35

R⁵ означает H; F; Cl; Br; или I;

40

R⁸ означает -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; трет-бутил; или -C(CH₃)₂(CH₂OH);

40

R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³ и R²⁷ каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;

45

R⁴³ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила,

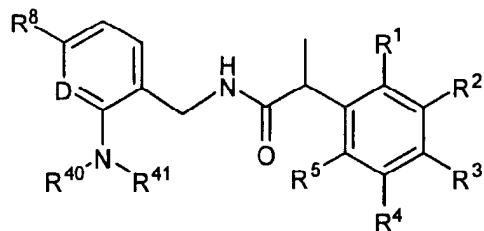
н-гексила, и (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила,
 5 циклопентила, циклогексила, и циклогептил, каждый из которых необязательно
 может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо
 10 выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-
 бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в
 15 частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в
 виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или
 диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом
 20 случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде
 соответствующих сольватов.

Предпочтение отдают соединениям общей формулы Ic,

25



35

в которой

40 D означает N или CH;

45 R¹ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -
 SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷ или радикал, выбранный из группы,
 состоящей из метила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, этила, н-пропила, изопропила, н-
 бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

50 R² означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -

5 SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

10 R^3 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

15 R^4 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

20 R^5 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; SR^{17} ; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, и трет-бутила;

25 R^8 означает $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; трет-бутил; или $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$;

30 R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^{22} , R^{23} и R^{27} каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила и этенила;

35 R^{40} и R^{41} каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CH_2-O-CH_3$, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$, и $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$;

40 радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила, циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила,

имидаэолидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азепанила, 5 диазепанила, азоканила, и тиоморфолинила, каждый из которых необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

10

или

15 R^{40} и R^{41} образуют, вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца, радикал, выбранный из группы, состоящей из 3-аза-бицикло[3.1.1]гептила, 6-азаспиро[2.5]октила, 3-аза-бицикло[3.2.1]октила, 6-аза-бицикло[3.3.1]гептила, 8-аза-бицикло[3.2.1]октила, 1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-енила, азоканила, изоиндолила, индолила, (1,2,3,6)-тетрагидропиридинила, (4,5,6,7)-тетрагидроизоксазоло[5.4-с]пиридинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила, 20 диазепанила, и тиоморфолинила, чья гетероциклоалифатическая часть в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R^{57} ;

30

35 R^{57} означает $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$, или алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

40 R^{58} , R^{59} , и R^{60} каждый независимо означает $-C(=O)-R^{61}$; алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

45 или радикал, выбранный из группы, состоящей из фенила и нафтила, и каждый радикал может быть присоединен через $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3$ группу и/или может быть незамещенным или необязательно замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, 50 Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, метила, этила, н-

пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

5 и R^{61} означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

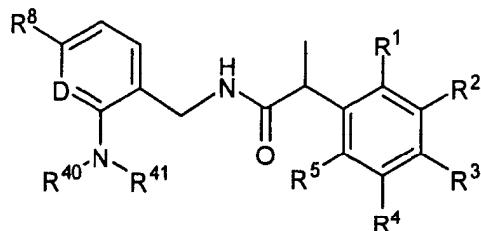
10

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в 15 виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

20

Особое предпочтение отдают соединениям общей формулы Ic,

25



30

Ic,

в которой

35

D означает N или CH;

40 R^1 означает H; F; Cl; Br; I; метил; этил; $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

45 R^2 означает H; F; Cl; Br; I; метил; этил; $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

50 R^3 означает H; F; Cl; Br; I; метил; этил; $-NO_2$; $-OH$; $-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ или $-(S=O)-R^{27}$;

⁴ R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; метил; этил; -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

⁵ R⁵ означает H; F; Cl; Br; I; метил; этил; -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;

¹⁰ R⁸ означает -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; трет-бутил; или -C(CH₃)₂(CH₂OH);

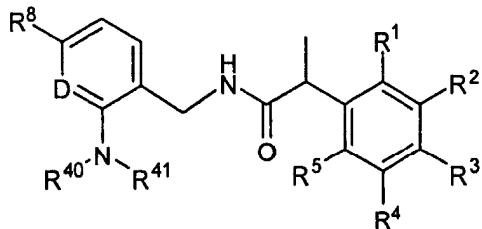
¹⁵ R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³ и R²⁷ каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;

²⁰ R⁴⁰ и R⁴¹ образуют, вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца, радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, и азепанила, чья гетероциклоалифатическая часть в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R⁵⁷;

³⁰ и R⁵⁷ означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

³⁵ в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом ⁴⁰ случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

⁴⁵ Наибольшее предпочтение отдают соединениям общей формулы Ic,



Ic,

10 в которой

D означает N или CH;

15 R¹ означает H; F; Cl; Br; или I;R² означает H; F; Cl; Br; I; -OH; -NH₂; или -OR¹⁶;20 R³ означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³, -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)₂-NR²²R²³ или -(S=O)-R²⁷;25 R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; метил; -OH; -NH₂; или -OR¹⁶;30 R⁵ означает H; F; Cl; Br; или I;R⁸ означает -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; трет-бутил; или -C(CH₃)₂(CH₂OH);35 R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³ и R²⁷ каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;40 R⁴⁰ и R⁴¹ образуют, вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца, радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, и азепанила, чья45 гетероциклоалифатическая часть в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R⁵⁷;50 и R⁵⁷ означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из

метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

Еще большее предпочтение отдают соединениям общих формул I, Ia, Ib, и Ic, выбранным из группы, состоящей из

- [1] 2-(4-Амино-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [2] 2-(3,5-Дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [3] 2-(4-Амино-3-бром-5-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [4] 2-(3-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [5] 2-(2,4-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [6] 2-(2,6-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [7] 2-(2,5-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамид;
- [8] 2-(4-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [9] 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [10] 2-(3,5-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [11] 2-(3,4-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-

- (трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [12] 2-(4-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [13] 2-(3-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [14] 2-(3,4-Диаминофенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [15] N-(2-Бутокси-6-трет-бутилпирдин-3-илметил)-2-(3,4-диаминофенил)-пропионамида;
- [16] N-((6-трет-Бутил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3,4-диаминофенил)пропанамид;
- [17] N-((6-трет-Бутил-2-(циклогексилтио)пиридин-3-ил)метил)-2-(3,4-диаминофенил)пропанамида;
- [18] 2-(4-Ацетамидо-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [19] 2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [20] 2-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида;
- [21] 2-(3-Бром-4-гидрокси-5-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [22] 2-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [23] 2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида;
- [24] 2-(3-Амино-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида; и
- [25] 2-(3,5-Дибромфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамида;
- [26] 2-(4-Амино-3,5-дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [27] 2-(3-Фтор-5-гидрокси-4-нитрофенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [28] 2-(3-Хлор-4-(метилтио)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,

- [29] 2-(3-Хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [30] 2-(3-Фтор-4-(метилтио)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [31] 2-(3-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [32] 2-(4-(N,N-Диметилсульфамоил)-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [33] N-(2-Фтор-4-(1-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метиламино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)акриламида,
- [34] N-(2-Фтор-6-йод-4-(1-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метиламино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)акриламида,
- [35] 2-(4-Метокси-3,5-диметилфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [36] 2-(3,5-Дифтор-4-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [37] 2-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [38] 2-(3,5-Дифтор-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,

каждому необязательно в виде одного из его чистых стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, его рацематов или в виде смеси стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или каждому в виде соответствующих солей, или каждому в виде соответствующих сольватов;

Кроме того, предпочтение можно отдавать соединениям в соответствии с изобретением общих формул I, Ia, Ib и Ic, которые в FLIPR-анализе с использованием клеток CHO-K1, которые были трансфицированы геном человека VR1 в концентрации ниже 2000 нМ, предпочтительно ниже 1000 нМ, более предпочтительно ниже 300 нМ, еще более предпочтительно ниже 100

нМ, все же более предпочтительно ниже 75 нМ, чрезвычайно предпочтительно ниже 50 нМ и наиболее предпочтительно ниже 10 нМ, вызывают 50%-ное замещение капсаицина, присутствующего в концентрации 100 нМ.

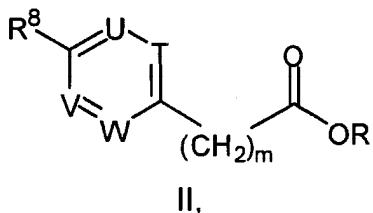
5

В FLIPR-анализе, Ca^{2+} приток определяли количественно с помощью Ca^{2+} -чувствительного красителя (тип Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Лейден, Нидерланды) в флуориметрическом планшетном анализаторе (FLIPR, Molecular Devices, Саннивейл, США), как описано ниже.

10

Изобретение далее относится к способу получения соединений упомянутой ранее общей формулы I, в соответствии с которым по меньшей мере одно соединение общей формулы II,

20



25

в которой R^8 , U , T , V , и W имеют вышеупомянутые значения, m означает 0, 1, 2, или 3, и R означает водород или линейный или разветвленный C_{1-6} -алкильный радикал, в реакционной среде, в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, выбранного из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, алюмогидрида лития, тетрагидробората натрия, и гидрида ди(изобутил)алюминия

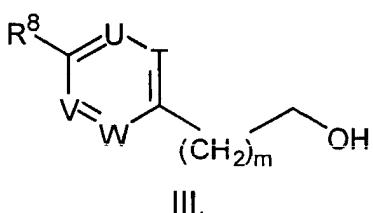
30

35

40

превращают в по меньшей мере одно соединение общей формулы III,

45

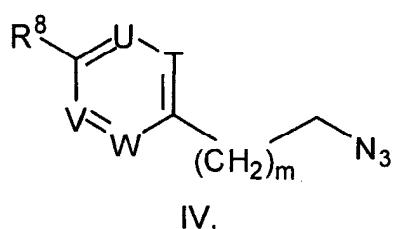


50

в которой

5 R^8 , U, T, V, и W имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, и его необязательно очищают и/или выделяют,

10 и по меньшей мере одно соединение общей формулы III превращают, в реакционной среде в присутствии дифенилфосфорилазида или в присутствии HN_3 , в по меньшей мере одно соединение общей формулы IV,



20 в которой

25 R^8 , U, T, V, и W имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, и его необязательно очищают и/или выделяют,

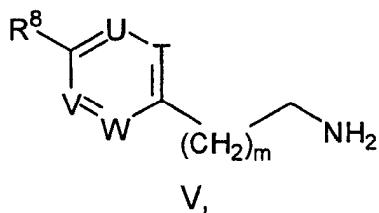
30 и по меньшей мере одно соединение общей формулы IV превращают, в реакционной среде в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, выбранного из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, алюмогидрида лития, тетрагидробората натрия, и гидрида 35 ди(изобутил)алюминия,

35 или в реакционной среде в присутствии катализатора, предпочтительно в присутствии катализатора на основе платины или палладия, более 40 предпочтительно в присутствии палладия на угле, и в присутствии водорода или в присутствии гидразина,

45 или в реакционной среде в присутствии трифенилфосфина

в по меньшей мере одно соединение общей формулы V,

50

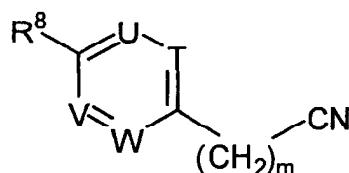


в которой R^8 , U , T , V , и W имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, и его необязательно очищают и/или выделяют,

10

или по меньшей мере одно соединение общей формулы VI

15



20

в которой

25

R^8 , U , T , V , и W имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, превращают в реакционной среде,

30

в присутствии по меньшей мере одного катализатора, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного катализатора на основе палладия или платины, более предпочтительно в присутствии палладия на угле, под защитной атмосферой водорода, необязательно в присутствии по меньшей мере одной кислоты, предпочтительно в присутствии соляной кислоты,

35

или в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, выбранного из группы, состоящей из $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$, алюмогидрида лития, и тетрагидробората натрия, необязательно в присутствии $NiCl_2$,

45

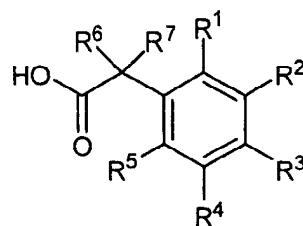
с образованием по меньшей мере одного соединения общей формулы V, необязательно в виде соответствующей соли, предпочтительно в виде соответствующего гидрохлорида, и его необязательно очищают и/или выделяют,

50

и по меньшей мере одно соединение общей формулы V вводят в реакцию с по меньшей мере одним соединением общей формулы VII,

5

10

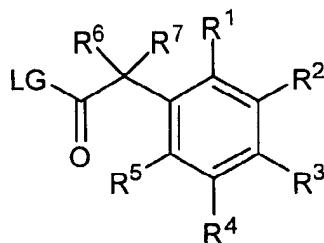


VII,

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и R^7 имеют определенные выше значения, в 15 реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного пригодного агента сочетания, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания, 20 или с по меньшей мере одним соединением общей формулы VIII,

25

30

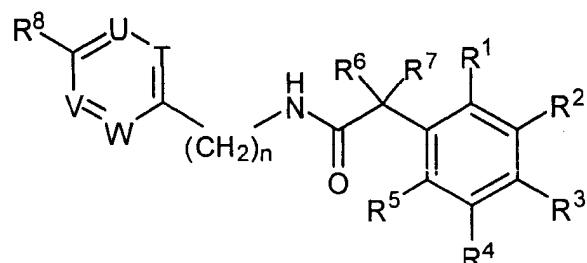


VIII,

35

40

45



I,

50

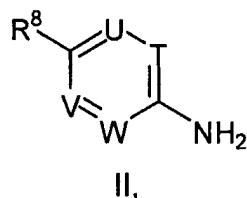
55

в которой T, U, V, W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, и R⁸ имеют определенные выше

значения и n означает 1, 2, 3, или 4, и его необязательно очищают и/или выделяют.

⁵ Изобретение далее относится к способу получения соединений упомянутой ранее общей формулы I, в соответствии с которым по меньшей мере одно соединение общей формулы II,

10



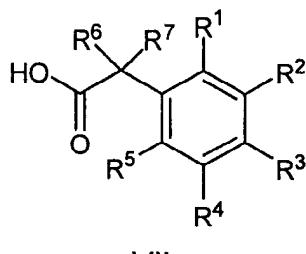
15

в которой

20

R^8 , U , T , V , и W имеют определенные выше значения, вводят в реакцию с по меньшей мере одним соединением общей формулы VII,

25



30

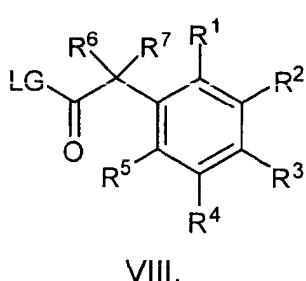
35

в которой $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$, и R^7 имеют определенные выше значения, в реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного пригодного агента сочетания, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания,

40

или с по меньшей мере одним соединением общей формулы VIII,

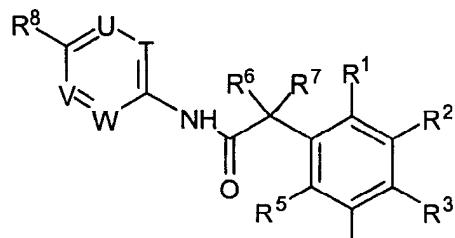
45



50

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и R^7 имеют определенные выше значения и LG означает уходящую группу, предпочтительно атом хлора или брома, в 5 реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания, с образованием по меньшей мере одного соединения общей формулы Im ,

10



15

 Im ,

20

в которой

25 T , U , V , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , и R^8 имеют определенные выше значения, и его необязательно очищают и/или выделяют.

25

30

Реакцию соединений упомянутых ранее общих формул V или X с карбоновыми кислотами, упомянутой ранее общей формулы VII с образованием соединений 30 упомянутых ранее общих формул I или Im проводят предпочтительно в реакционной среде, выбранной из группы, состоящей из диэтилового эфира, тетрагидрофурана, ацетонитрила, метанола, этанола, (1,2)-дихлорэтана, 35 диметилформамида, дихлорметана и их подходящих смесей, необязательно в присутствии по меньшей мере одного агента сочетания, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из гексафторфосфата 1-бензотриазолилокси- 40 три(диметиламино)fosfonия (BOP), дициклогексилкарбодииимида (DCC), N' -(3-диметиламинопропил)- N -этилкарбодииимида (EDCI), дизопропилкарбодииимида, 1,1'-карбонилдимиазола (CDI), гексафторфосфата N -оксида N -(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазоло[4.5- 45 b]пиридино-1-илметилен]- N -метилметанаминия (HATU), гексафторфосфата О-(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония (HBTU), тетрафторбората О-(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония (TBTU), N - 50 гидроксибензотриазола (HOBT), и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt),

необязательно в присутствии по меньшей мере одного органического основания, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из 5 триэтиламина, пиридина, диметиламинопиридина, N-метилморфолина, и дизопропилэтиламина, предпочтительно при температурах в диапазоне от - 70 °C до 100 °C.

10 Альтернативно, реакцию соединений упомянутых ранее общих формул V или X с карбоксильными производными упомянутой ранее общей формулы VIII, в которой LG означает уходящую группу, предпочтительно атом хлора или брома, 15 с образованием соединения упомянутых ранее общих формул I_h или I_m проводят в реакционной среде, предпочтительно выбранной из группы, состоящей из диэтилового эфира, тетрагидрофурана, ацетонитрила, метанола, 20 этианола, диметилформамида, дихлорметана и их подходящих смесей, необязательно в присутствии органического или неорганического основания, 25 предпочтительно выбранного из группы, состоящей из триэтиламина, диметиламинопиридина, пиридина, и дизопропиламина, при температурах в диапазоне от -70 °C до 100 °C.

Все соединения упомянутых ранее формул II, III, IV, V, VI, VII, X и VIII доступны 30 для приобретения и могут быть получены с помощью обычных способов, известных специалисту в данной области техники.

35 Синтез соединений общей формулы VII описан в документе J. W. Lee и др. "4-(Methylsulfonylamino)phenyl analogues as vanilloid antagonist showing excellent analgesic activity and the pharmaceutical compositions comprising the same" [WO 2005/003084-A1]. Подходящие части данного ссылочного источника, таким 40 образом, должны быть расценены как часть раскрытия изобретения.

Вышеописанные превращения в каждом случае могут быть осуществлены при 45 обычных условиях, хорошо известных специалисту в данной области техники, например в отношении давления или последовательности добавления компонентов. Оптимальные методики при соответствующих условиях 50 специалист в данной области техники необязательно может определить с помощью проведения простых предварительных опытов. Промежуточные и

конечные продукты, полученные в вышеописанных реакциях, в каждом случае, при желании и/или необходимости, могут быть очищены и/или выделены с использованием обычных способов, известных специалисту в данной области техники. Пригодными методиками очистки являются, например, экстракционные способы и хроматографические способы, такие как колоночная хроматография или препаративная хроматография. Все вышеописанные стадии способов и, в 10 каждом случае, также стадии очистки и/или выделения промежуточных или конечных продуктов, могут быть осуществлены частично или полностью под защитным слоем инертного газа, предпочтительно под защитным слоем азота.

15 Замещенные соединения в соответствии с изобретением вышеупомянутых общих формул I, Ia, Ib и Ic, обозначенные ниже просто как соединения общей формулы I, и соответствующие стереоизомеры могут быть выделены или в 20 виде их свободных оснований, свободных кислот или в виде соответствующих солей, в частности физиологически совместимых солей.

25 Свободные основания соответствующих замещенных соединений в соответствии с изобретением вышеупомянутой общей формулы I и соответствующие стереоизомеры, например, могут быть превращены в 30 соответствующие соли, предпочтительно физиологически совместимые соли, с помощью реакции с неорганической или органической кислотой, предпочтительно с соляной кислотой, бромисто-водородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоновой кислотой, п- 35 толуолсульфоновой кислотой, угольной кислотой, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, щавелевой кислотой, янтарной кислотой, винной кислотой, миндальной кислотой, фумаровой кислотой, молочной кислотой, лимонной 40 кислотой, глутаминовой кислотой, или аспаргиновой кислотой.

Свободные основания соответствующих замещенных соединений вышеупомянутой общей формулы I и соответствующие стереоизомеры 45 подобным образом могут быть превращены в соответствующие физиологически приемлемые соли путем реакции со свободной кислотой или в соли с сахарозаменителем, таким как, например, сахарин, цикламат или ацесульфам.

Подобным образом, свободные кислоты замещенных соединений вышеупомянутой общей формулы I и соответствующие стереоизомеры могут быть превращены в соответствующие физиологически приемлемые соли путем реакции с пригодным основанием. Можно упомянуть, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, или аммониевые соли формулы $[NH_xR_{4-x}]^+$, в которой x равняется 0, 1, 2, 3, или 4, и R означает линейный или разветвленный C_{1-4} -алкильный радикал.

15 Замещенные соединения в соответствии с изобретением, обозначенные вышеупомянутой общей формулой I, и соответствующие стереоизомеры с помощью обычных способов, известных специалисту в данной области техники, могут, необязательно, подобно соответствующим кислотам, соответствующим основаниям или солям этих соединений, также получаться в виде сольватов, 20 предпочтительно в виде гидратов.

25 Если замещенные соединения в соответствии с изобретением вышеупомянутой общей формулы I получают в виде смеси их стереоизомеров, предпочтительно в виде их рацематов или других смесей их различных энантиомеров и/или диастереоизомеров, последние могут быть разделены и при желании 30 выделены с помощью обычных способов, известных специалисту в данной области техники. Примерами являются методы хроматографического разделения, в частности методы жидкостной хроматографии при нормальном или повышенном давлении, предпочтительно методы ЖХСД и ЖХВД, и также методы фракционной кристаллизации. В частности, отдельные энантиомеры 35 могут быть разделены друг от друга, например, с помощью ЖХВД на хиральной стационарной фазе или с помощью кристаллизации диастереоизомерных солей, образованных с хиральными кислотами, такими как (+)-винная кислота, 40 (-)-винная кислота или (+)-10-камфорсульфоновая кислота.

45 Замещенные соединения в соответствии с изобретением обозначенные вышеупомянутой общей формулой I и соответствующие стереоизомеры и, в каждом случае, соответствующие кислоты, основания, соли, и сольваты 50 являются токсикологически безопасными и, вследствие этого, являются пригодными для применения в качестве фармацевтически активных веществ в

лекарственных средствах.

Вследствие этого, изобретение далее относится к лекарственному средству, 5 содержащему по меньшей мере, одно соединение в соответствии с изобретением упомянутой ранее общей формулы I, каждое необязательно в виде одного из его чистых стереоизомеров, в частности его энантиомеров или 10 диастереоизомеров, его рацематов или в виде смеси стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении 15 компонентов смеси, или каждое в виде соответствующей соли, или каждое в виде соответствующего сольвата, и необязательно одно или несколько фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ.

Эти лекарственные средства в соответствии с изобретением, в частности, 20 пригодны для регулирования ванилоидного рецептора 1-(VR1/TRPV1), предпочтительно для ингибирования ванилоидного рецептора 1-(VR1/TRPV1) и/или стимуляции ванилоидного рецептора 1-(VR1/TRPV1).

25 В другом предпочтительном варианте, лекарственные средства в соответствии с изобретением пригодны для профилактики и/или лечения нарушений или 30 заболеваний, которые, по меньшей мере частично, опосредуются ванилоидными рецепторами 1.

35 Предпочтительно, лекарственные средства в соответствии с изобретением пригодны для лечения и/или профилактики одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли и висцеральной боли; 40 артралгии; гипералгезии; аллодинии; каузалгии; мигрени; состояний депрессии; нервных расстройств; травм нервной системы; нейродегенеративных расстройств, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и болезни Хантингтона; 45 когнитивной дисфункции, предпочтительно состояний когнитивной недостаточности, более предпочтительно расстройств памяти; эпилепсии; заболеваний дыхательных путей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из астмы, бронхита, и пневмонии; кашля; недержания мочи; 50

гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП); нарушений и/или травм желудочно-кишечного тракта; язв двенадцатиперстной кишки; язв желудка; колитного синдрома; апоплексических ударов; раздражения слизистой оболочки глаз; 5 кожных раздражений; невротических кожных состояний; аллергических кожных болезней; псориаза; витилиго; простого герпеса; воспаления, предпочтительно воспаления кишечника, глаз, мочевого пузыря, кожи, или слизистой оболочки 10 носа; диареи; зуда; остеопороза; артрита; остеоартрита; ревматических нарушений; нарушений в приеме пищи, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из булимии, кахексии, анорексии, и ожирения; зависимости от 15 лекарственных средств; злоупотребления лекарственными средствами; явлений отмены после привыкания к лекарственным средствам; развития стойкости к лекарственным средствам, в частности к природным или синтетическим опиоидам; наркомании; злоупотребления наркотиками; явлений 20 отмены после привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю; для стимулирования диуреза; для уменьшения чрезмерной 25 экскреции натрия с мочой; для регуляции сердечно-сосудистой системы; для повышения внимания; для лечения ран и/или ожогов; для лечения разрывов нервов; для повышения либидо; для модулирования двигательной активности; 30 для анксиолизиса; для местной анестезии и/или для подавления нежелательных побочных эффектов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из гипертермии, гипертензии, и бронхиального спазма, как, 35 например, вызванных введением агонистов ванилоидного рецептора 1 (VR1/TRPV1 рецептор), предпочтительно выбранных из группы, состоящей из капсацицина, резинифератоксина, олванила, арванила, SDZ-249665, SDZ-249482, нуванила, и капсаванила.

40

Лекарственные средства в соответствии с изобретением особенно 45 предпочтительно пригодны для лечения и/или профилактики одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из боли, предпочтительно боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли, и висцеральной боли; артритов; мигрени; состояний депрессии; нейродегенеративных расстройств, 50 предпочтительно выбранных из группы, состоящей из рассеянного склероза,

5 болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и болезни Хантингтона; когнитивной дисфункции, предпочтительно состояний когнитивной недостаточности, более предпочтительно расстройств памяти; воспалений, предпочтительно воспалений кишечника, глаз, мочевого пузыря, кожи или слизистой оболочки носа; недержания мочи; гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП); зависимости от лекарственных средств; злоупотребления лекарственными средствами; явлений отмены после привыкания к лекарственным средствам; развития стойкости к лекарственным средствам, предпочтительно развития стойкости к природным или синтетическим опиоидам; наркомании; злоупотребления наркотиками; явлений отмены после привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю.

20 10 Лекарственные средства в соответствии с изобретением наиболее предпочтительно пригодны для лечения и/или профилактики боли, предпочтительно боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, 15 хронической боли, невропатической боли, и висцеральной боли, и/или привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю.

30 25 Изобретение далее относится к применению по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением и необязательно одного или несколько фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ для изготовления лекарственного средства для регулирования 35 ванилоидного рецептора 1-(VR1/TRPV1), предпочтительно для ингибирования ванилоидного рецептора 1-(VR1/TRPV1) и/или стимуляции ванилоидного рецептора 1-(VR1/TRPV1).

40 45 Предпочтение отдают применению по меньшей мере одного замещенного соединения в соответствии с изобретением и необязательно одного или нескольких фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ для изготовления лекарственного средства для профилактики и/или 50 лечения нарушений или заболеваний, которые, по меньшей мере частично, опосредуются ванилоидными рецепторами 1.

- Отдельное предпочтение отдают применению по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением и необязательно одного или нескольких фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из боли, предпочтительно боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли, висцеральной боли, и артрапии.
- 15 Отдельное предпочтение отдают применению, по меньшей мере, одного соединения в соответствии с изобретением и необязательно одного или нескольких фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из гипералгезии; аллодинии; каузалгии; мигрени; состояний депрессии; нервных расстройств; травм нервной системы;
- 20 25 нейродегенеративных расстройств, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и болезни Хантингтона; когнитивной дисфункции, предпочтительно состояний когнитивной недостаточности, более предпочтительно расстройств памяти; эпилепсии; заболеваний дыхательных путей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из астмы, бронхита, и пневмонии; кашля; недержания мочи; гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП); нарушений и/или травм желудочно-кишечного тракта; язв двенадцатиперстной кишки; язв желудка; колитного синдрома; апоплексических ударов; раздражения слизистой оболочки глаз; кожных раздражений; невротических кожных состояний;
- 30 35 40 45 50 аллергических кожных болезней; псориаза; витилиго; простого герпеса; воспалений, предпочтительно воспалений кишечника, глаз, мочевого пузыря, кожи, или слизистой оболочки носа; диареи; зуда; остеопороза; артрита; остеоартрита; ревматических нарушений; нарушений в приеме пищи, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из булимии, кахексии, анорексии, и ожирения; зависимости от лекарственных средств; злоупотребления лекарственными средствами; явлений отмены после привыкания к лекарственным средствам; развития стойкости к лекарственным

средствам, предпочтительно к природным или синтетическим опиоидам; наркомании; злоупотреблением наркотиками; явлений отмены после привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю; для стимулирования диуреза; для уменьшения чрезмерной экскреции натрия с мочой; для регуляции сердечно-сосудистой системы; для повышения внимания; для лечения ран и/или ожогов; для лечения разрывов нервов; для повышения либидо; для модулирования двигательной активности; для анксиолизиса; для местной анестезии и/или для подавления нежелательных побочных эффектов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из гипертермии, гипертензии, и бронхиального спазма, как, например, вызванных введением агонистов ванилоидного рецептора 1 (VR1/TRPV1 рецептор), предпочтительно выбранных из группы, состоящей из капсацина, резинифератоксина, олванила, арванила, SDZ-249665, SDZ-249482, нуванила, и капсаванила.

Наибольшее предпочтение отдают применению по меньшей мере одного замещенного соединения в соответствии с изобретением и необязательно одного или нескольких фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из боли, предпочтительно боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли, и висцеральной боли; артралгии; мигрени; состояний депрессии; нейродегенеративных расстройств, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и болезни Хантингтона; когнитивной дисфункции, предпочтительно состояний когнитивной недостаточности, более предпочтительно расстройств памяти; воспалений, предпочтительно воспалений кишечника, глаз, мочевого пузыря, кожи, или слизистой оболочки носа; недержания мочи; гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП); зависимости от лекарственных средств; злоупотребления лекарственными средствами; явлений отмены после привыкания к лекарственным средствам; развития стойкости к лекарственным средствам, предпочтительно развития стойкости к природным или синтетическим опиоидам; наркомании; злоупотребления наркотиками; явлений

отмены после привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю.

5

Еще больше предпочтение отдают применению по меньшей мере одного замещенного соединения в соответствии с изобретением и необязательно 10 одного или нескольких фармацевтически совместимых вспомогательных лекарственных веществ для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики боли, предпочтительно выбранной из группы, 15 состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли, и висцеральной боли, и/или недержания мочи.

20

Лекарственные средства в соответствии с изобретением пригодный для введения взрослым и детям, в том числе младенцам и новорожденным.

25

Лекарственные средства в соответствии с изобретением могут находиться в виде жидкой, полутвердой, или твердой фармацевтической лекарственной формы, например, в виде жидкостей для инъекции, капель, соков, сиропов, жидкостей для распыления, суппозиториев, мазей, кремов, лосьонов, гелей, эмульсий, или аэрозолей, или в виде формы, состоящей из множества частиц, например, в виде пеллет или гранул, необязательно спрессованных в таблетки, помещенных в капсулы, или 30 супспендированных в жидкости, и могут быть введены сами по себе.

35

В добавление к по меньшей мере одному замещенному соединению упомянутой ранее общей формулы I, необязательно в виде его чистого 40 стереоизомера, в частности энантиомера или диастереоизомера, его рацемата или в виде смесей стереоизомеров, в частности энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или 45 необязательно в виде соответствующей соли или, в каждом случае, в виде соответствующего сольвата, лекарственные средства в соответствии с изобретением обычно содержат дополнительные физиологически совместимые фармацевтические вспомогательные лекарственные вещества, которые, 50 например, могут быть выбраны из группы, состоящей из носителей,

5 наполнителей, растворителей, разбавителей, поверхностно-активных веществ, красителей, консервантов, дезинтеграторов, добавок, понижающих трение, смазочных веществ, ароматизаторов, и связующих агентов.

5

Выбор необходимых для применения физиологически приемлемых вспомогательных веществ и их количеств, зависит от того, должны ли 10 лекарственные средства вводиться перорально, подкожно, парентерально, внутривенно, внутрибрюшинно, внутрикожно, внутримышечно, интраназально, буккально, ректально, или наноситься местно, например на инфицированные 15 участки кожи, слизистых оболочек и глаз. Препараты в виде таблеток, драже, капсул, гранул, пеллет, капель, соков и сиропов предпочтительны для 20 перорального введения, в то время как препараты в виде растворов, супензий, быстро восстанавливаемых сухих препаратов и жидкостей для распыления 25 предпочтительны для парентерального, местного и ингаляционного введения. Замещенные соединения в соответствии с изобретением, применяемые в лекарственных средствах в соответствии с изобретением в депо в 30 растворенной форме или в пластыре, необязательно с добавлением промоторов проникновения через кожу, представляют формы, пригодные для чрескожного введения. Перорально или чрескожно вводимые составы могут также высвобождать соответствующее замещенное соединение в соответствии с изобретением замедленным образом.

20

25

30

35

40

45

50

Изготовление лекарственных средств в соответствии с изобретением осуществляют с привлечением обычных средств, устройств, способов и приемов, известных из уровня техники, таких как описанные, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", под ред. A.R. Gennaro, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания (1985), в частности, в части 8, главах 76 - 93. Соответствующее описание таким образом включено в качестве ссылки и считается частью раскрытия изобретения. Количество отдельных замещенных соединений вышеупомянутой общей формулы I в соответствии с изобретением, подлежащее введению пациенту, может изменяться и, например, зависит от веса или возраста пациента и также от способа введения, показаний и тяжести болезни. Обычно по меньшей мере одно такое соединение в соответствии с изобретением вводят в количестве 0.001 - 100 мг/кг,

предпочтительно 0.05 - 75 мг/кг, особенно предпочтительно 0.05 - 50 мг/кг веса тела пациента.

5

Фармакологические методы:

10

I. Функциональные исследования на ванилоидном рецепторе 1 (VR1/TRPV1 рецептор)

15

Агонистическое или антагонистическое действие веществ, подлежащих исследованию на ванилоидном рецепторе 1 (VR1/TRPV1) определенного вида крыс может быть определено с помощью следующего анализа. В соответствии с этим анализом, определяли количественно приток Ca^{2+} через канал рецептора с привлечением Ca^{2+} -чувствительного красителя (тип Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Лейден, Нидерланды) в флуориметрическом планшетном анализаторе (FLIPR, Molecular Devices, Саннивейл, США).

20

25

Метод:

30

Полная среда: 50 мл НАМС F12 питательной смеси (Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия) с 10 об.% FCS (телячья сыворотка крови, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия, термоинактивированная); 2 mM L-глутамином (Sigma, Мюнхен, Германия); 1 мас.% АП раствором (антибиотик/противогрибковый раствор, РАА, Пашинг, Австрия) и 25 нг/мл NGF среды (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия)

40

45

50

Планшет для культур клеток: Покрытые поли-D-лизином, темные 96-луночные планшеты с прозрачным дном (96 луночный темный/прозрачный планшет, BD Biosciences, Гейдельберг, Германия) дополнительно покрывают ламинином (Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия), путем разбавления ламинина до концентрации 100 мкг/мл с помощью PBS (Ca-Mg-свободный PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия). Аликовты, имеющую концентрацию 100 мкг/мл ламинина отбирают и хранят при -20°C. Аликовты разбавляют с

помощью PBS в соотношении 1:10 до концентрации ламинина 10 мкг/мл, и 50 мкл раствора пипетируют в каждую лунку планшета для культур клеток.

5 Планшеты для культур клеток инкубируют в течение по меньшей мере двух часов при 37°C, супернатантный раствор аспирируют и каждую лунку дважды промывают с помощью PBS. Покрытый планшет для культур клеток хранят с супернатантом PBS и последний удаляют только непосредственно перед

10 внесением клеток.

Приготовление клеток:

15 Из обезглавленных крыс удаляют позвоночный столб и помещают непосредственно в холодный, т.е. расположенный на бане со льдом, HBSS буфер (забуференный солевой раствор Хэнка, Gibco Invitrogen GmbH, 20 Карлсруэ, Германия) и добавляют 1 об.% АП раствора (антибиотик/противогрибковый раствор, РАА, Пашинг, Австрия). Позвоночный столб разрезают вдоль на две части и извлекают из позвоночного канала 25 вместе с фасциальными структурами. Ганглии задних корешков (DRGs) затем извлекают, и в свою очередь хранят в холодном HBSS буфере, к которому ранее добавляют 1 об.% АП раствора. DRGs, из которых остатки крови и 30 спинномозговые нервы полностью удаляют, в каждом случае переносят в 500 мкл холодной коллагеназы типа 2 (РАА, Пашинг, Австрия) и инкубируют в течение 35 минут при 37°C. После добавления 2.5 об.% трипсина (РАА, Пашинг, Австрия), препарат инкубируют при 37°C в течение дополнительных 10 минут. 35 После завершения инкубирования, раствор фермента осторожно отсасывают пипеткой и оставшиеся DRGs комбинируют в каждом случае с 500 мкл полной среды. DRGs в каждом случае многократно сусpendируют, протягивают через 40 иглы № 1, № 12 и № 16 с помощью шприца и переносят в 50 мл микропробирки Falcon, которые наполняют до объема 15 мл полной средой. Содержимое каждой пробирки Falcon в каждом случае фильтруют через 70 мкм 45 фильтрующий элемент Falcon и центрифугируют в течение 10 минут при 1200 оборотов в минуту и КТ. Получающийся в результате шарик в каждом случае помещают в 250 мкл полной среды и определяют количества клеток.

50 Число клеток в суспензии устанавливают равным 3×10^5 на мл, и порцию этой

супензии объемом 150 мкл в каждом случае добавляют в лунку покрытого описанным выше путем планшета для культур клеток. Планшеты оставляют стоять в инкубаторе в течение от двух до трех дней при температуре 37°C, 5 об.% CO₂ и относительной влажности воздуха 95%.

Клетки затем загружают вместе с 2 мкМ Fluo-4 и 0.01 об.% Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Лейден, Нидерланды) в HBSS буфер (забуференный солевой раствор Хэнка, Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия), выдерживают в течение 30 минут при 37°C, промывают 3 раза HBSS буфером и, после дополнительных 15 минут инкубирования при комнатной температуре, используют для измерения Ca²⁺ в FLIPR-анализе. Ca²⁺-зависимую флуоресценцию в данном случае измеряют до и после добавления веществ ($\lambda_{ex} = 488$ нм, $\lambda_{em} = 540$ нм). Определение количеств проводят путем измерения наибольшей интенсивности флуоресценции (FC, флуоресценция, число отсчетов) с течением времени.

FLIPR-анализ:

FLIPR протокол состоит из 2 добавлений вещества. Во-первых, соединения, подлежащие анализу (10 мкМ), пипетируют на клетки и Ca²⁺ приток сравнивают с контролем (капсаицин 10 мкМ). Это позволяет прийти к %-ному значению активации относительно Ca²⁺ сигнала после добавления 10 мкМ капсаицина (CP). После 5 минут инкубирования, добавляют 100 нМ капсаицин и подобным образом определяют приток Ca²⁺.

Десенсибилизирующие агонисты и антагонисты вызывают супрессию притока Ca²⁺. Рассчитывают процент ингибиции в сравнении с максимальным значением, достижимым при ингибиции 10 мкМ капсаицином.

Определения выполняют трижды (n=3), и их повторяют по меньшей мере в 3 независимых экспериментах (N=4).

Исходя из процента замещения посредством разных концентраций соединений общей формулы I, подлежащих анализу, вычисляют концентрации

ингибиирования IC_{50} , которые вызывают приблизительно 50% замещения капсацина. K_i значения для тестируемых веществ получали путем преобразования, используя уравнение Ченга-Пруссова (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

II. Функциональные исследования на ванилоидном рецепторе (VR1)

10

Агонистическое или антагонистическое действие веществ, подлежащих исследованию на ванилоидном рецепторе (VR1) также может быть определено с помощью следующего анализа. В соответствии с этим анализом, определяли количественно приток Ca^{2+} через канал с помощью Ca^{2+} -чувствительного красителя (тип Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Лейден, Нидерланды) в флуориметрическом планшетном анализаторе (FLIPR, Molecular Devices, Саннивейл, США).

20

Метод:

25

Клетки яичника китайского хомячка (клетки CHO K1, Европейская коллекция культивируемых клеток (ECACC), Великобритания) устойчиво трансфицируют геном VR1. Для проведения функциональных исследований, эти клетки осаждают на покрытых поли-D-лизином, темных 96-луночных планшетах с прозрачным дном (BD Biosciences, Гейдельберг, Германия) с плотностью 25,000 клеток/лунку. Клетки инкубируют в течение ночи при 37°C и 5% CO_2 в культуральной среде (питательная смесь Хемса F12, 10 об.% FCS (телячья сыворотка крови), 18 мкг/мл L-пролина). На следующий день, клетки инкубировали с Fluo-4 (Fluo-4 2 мкМ, Pluronic F127 0.01 об.%, Molecular Probes) в HBSS (забуференный солевой раствор Хэнка), Gibco Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия) в течение 30 минут при 37°C. Планшеты затем промывают 3 раза HBSS буфером и, после дополнительных 15 минут инкубирования при комнатной температуре, используют для измерения Ca^{2+} в FLIPR. Ca^{2+} - зависимую флуоресценцию измеряют до и после добавления веществ, подлежащих исследованию (длина волны $\lambda_{ex} = 488$ нм, $\lambda_{em} = 540$ нм). Определение количеств проводят путем измерения наивысшей интенсивности флуоресценции (FC, флуоресценция, число отсчетов) с течением времени.

FLIPR-анализ:

FLIPR протокол состоит из 2 добавлений вещества. Во-первых, вещество, подлежащее анализу, (10 мкМ) пипетируют на клетки и приток Ca^{2+} сравнивают с контролем (капсаицин 10 мкМ) (%-ное значение активации относительно Ca^{2+} сигнала после добавления 10 мкМ капсаицина). После инкубирования на протяжении 5 минут, вводят 100 нМ капсаицин и определяют подобным образом приток Ca^{2+} .

Десенсибилизирующие агонисты и антагонисты вызывают супрессию притока Ca^{2+} . Рассчитывают процент ингибирования в сравнении с максимальным значением, достижимым при ингибировании 10 мкМ капсаицином.

Исходя из процента замещения посредством разных концентраций соединений общей формулы I, подлежащих анализу, вычисляют концентрации ингибирования IC_{50} , которые вызывают приблизительно 50% замещения капсаицина. K_i значения для тестируемых веществ получали путем преобразования, используя уравнение Ченга-Пруссова (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

III. Анализ с использованием формалина на мышах

Исследование для определения антиноцицептивного действия соединений в соответствии с изобретением осуществляют, используя анализ с использованием формалина на мышах-самцах (NMRI, вес 20 - 30 г, Iffa Credo, Бельгия).

В анализе с использованием формалина, в соответствии с D. Dubuisson и др., Pain 1977, 4, 161-174 отмечены первая (ранняя) фаза (0 - 15 минут после инъекции формалина) и вторая (поздняя) фаза (15 - 60 минут после инъекции формалина). Ранняя фаза, являясь прямым ответом на инъекцию формалина, как полагают, является моделью острой боли, в то время как поздняя фаза, как полагают, является моделью постоянной (хронической) боли (T.J.Coderre, и

др., Pain 1993, 52, 259-285). Таким образом, соответствующая информация, раскрытая в указанной литературе, включена в качестве ссылки и является частью раскрытия настоящего изобретения.

5

Соединения в соответствии с изобретением исследуют во второй фазе анализа с использованием формалина с целью получить информацию касательно 10 действия веществ на хроническую/воспалительную боль.

Время введения соединений в соответствии с изобретением перед инъекцией 15 формалина выбирают в зависимости от способа введения соединений в соответствии с изобретением. Внутривенное введение 10 мг/кг вес тела тестируемых веществ проводят за 5 минут до момента инъекции формалина. Последнюю проводят путем единичной подкожной инъекции формалина (20 20 мкл, 1% водный раствор) в тыльную сторону правой задней лапки животного, таким образом, что в случае неограниченной подвижности подопытных животных, вызывается ноцицептивная реакция, которая проявляется в 25 выраженному облизыванию и покусыванию животным своей соответствующей лапки.

30 Затем, путем наблюдения за животными, непрерывно регистрируют ноцицептивное поведение животных на протяжении исследования - трех минут во второй (поздней) фазе анализа с использованием формалина (21 - 24 35 минуты после инъекции формалина). Определение количественных показателей болевого поведения осуществляют путем сложения секунд, на протяжении которых животные облизывают и покусывают свои соответствующие лапки в течение периода исследования.

40

Осуществляют сравнение, в каждом случае, с контрольными животными, которые, вместо соединений в соответствии с изобретением, получали 45 наполнитель (водный раствор хлорида натрия с концентрацией 0.9%) перед введением формалина. Исходя из определенных количественных показателей болевого поведения, действие веществ в анализе с использованием 50 формалина определяют в процентах как изменение показателя в сравнении с соответствующим контролем.

После инъекции веществ, которые имеют антиноцицептивное действие в анализе с использованием формалина, интенсивность описанной модели поведения животных, то есть облизывания и покусывания, снижается или 5 устраняется полностью.

IV. Исследование аналгезирующей эффективности в teste «корчей»

10

Исследование соединений в соответствии с изобретением общей формулы I на предмет аналгезирующей эффективностью проводили с помощью вызванной 15 фенилхиноном корчи у мышей, согласно модифицированному методу как предложено исследователями I.C. Hendershot и J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240. Соответствующая литературная ссылка таким образом включена в качестве ссылки и считается частью раскрытия 20 изобретения.

Для этой цели использовали мышей-самцов NMRI, имеющих вес 25 - 30 г.

25

Группам из 10 животных на каждую полученный дозу соединения, через 10 минут после внутривенного введения подлежащих анализу соединений, внутрибрюшинно вводили 0.3 мл/мышь водного раствора фенилхинона 30 концентрацией 0.02% (фенилбензохинон, Sigma, Дайзенхофен, Германия; раствор приготавливали с добавлением 5 мас.% этианола и хранили на водяной бане при 45°C). Животных помещали по отдельности в клетки для наблюдений. С помощью кнопочного счетчика, число вызванных болью движений 35 "потягивания" (так называемых реакций корчей - выпрямления туловища с потягиванием задних конечностей) подсчитывали на протяжении от 5 до 20 минут после введения фенилхинона. Контроль обеспечивали с помощью 40 животных, которые получали только физиологический солевой раствор. Все соединения тестировали при стандартной дозировке 10 мг/кг.

35

45 V. Гипотермический анализ на мышах

Описание метода:

50

Гипотермический анализ проводят на мышах-самцах NMRI (вес 25-35 грамм,

производитель IFFA CREDO, Брюссель, Бельгия). Животных содержали при стандартных условиях: цикл дня и ночи (06:00 - 18:00 фаза дня; 18:00 - 06:00 фаза ночи), КТ 19-22°C, относительная влажность 35-70%, 15 циклов воздухообмена в час, скорость движения воздуха < 0.2 м/с. Животные получали стандартный корм (ssniff R/M-Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH, Зост, Германия) и водопроводную воду. Воду и корм во время проведения теста убирали. Все животные использовали в teste только один раз. Перед проведением теста животных акклиматизировали в течение по меньшей мере 5 дней.

15

Острое введение капсаицина (VR-1 агонист) вызывало понижение температуры внутри тела у крыс и мышей путем стимуляции тепловых рецепторов. Только специфически действующие антагонисты VR-1-рецептора способны противодействовать вызванной капсаицином гипотермии. В отличие от этого, антагонисты VR-1 не противодействуют гипотермии, вызванной морфином. Вследствие этого, данная модель пригодна для идентификации веществ с VR-1 антагонистическими свойствами по их действию на температуру тела.

20

Температуру внутри тела измеряли, используя цифровой термометр (Thermalert TH-5, Physitemp, Клифтон Нью-Джерси, США). Датчик вставляли в прямую кишку животного.

25

Температуру тела измеряли дважды у каждого животного с интервалом приблизительно полчаса в качестве индивидуального начального значения. Одной группе животных (n= 6 - 10) затем внутрибрюшенно (в.б.) вводили капсаицин 3 мг/кг и наполнитель (контрольная группа). Другая группа животных получала подлежащее тестированию вещество (в.в. или п.о.) и дополнительно капсаицин (3 мг/кг) в.б. Тестируемое вещество вводят в.в. за 10 минут или п.о. за 15 минут перед введением капсаицина. Температуру тела затем измеряют через 7.5 / 15 и 30 минут после введения капсаицина (в.в. + в.б.) или через 15 / 30 / 60 / 90 / 120 минут после введения (п.о. + в.б.) капсаицина. Кроме того, одна группа животных получает только тестируемые вещества, и одна группа - только наполнители. Измеренные значения оценивают и представляют на графике в виде среднего +/- СОС абсолютных значений. Антагонистическое

действие рассчитывают в виде снижения вызванной капсицином гипотермии в процентах.

⁵ **VI. Невропатическая боль у мышей**

Эффективность по отношению к невропатической боли исследуют на модели ¹⁰ Беннета (Chronic constriction injury; Bennett и Xie, 1988, Pain 33: 87-107).

Мышам NMRI весом 16-18 г под анестезией Кетаветом-Ромпуном, тремя ¹⁵ нетугими лигатурами перевязывали правый седалищный нерв. На лапке, раздраженной посредством поврежденного нерва, у животных развивается гиперчувствительность, которую, после периода восстановления, ²⁰ составляющего одну неделю, определяют количественно в течение приблизительно трех недель с помощью холодной металлической пластины (с температурой 4°C) (холодовая аллодиния). Животных наблюдают на этой ²⁵ пластине в течение 2 минут и измеряют число ответов в виде отдергиваний поврежденной лапки. На основании предварительного значения, полученного до момента введения вещества, действие вещества в течение определённого промежутка времени определяют в разные моменты (например, через 15, 30, ³⁰ 45, 60 мин. после введения) и получающуюся в результате площадь под кривой (ППК) и/или ингибиование холодовой аллодинии в отдельных точках измерений представляли в виде выраженного в процентах действия ³⁵ относительно контрольной группы, получающей наполнитель (ППК) или относительно начального значения (отдельные точки измерений). Размер групп составляет n=10, значение антиаллодинического действия (*= p < 0.05) определяют на основании дисперсионного анализа с повторным измерением и ⁴⁰ апостериорным тестом Бонферрони.

Изобретение ниже будет разъяснено со ссылкой на ряд примеров. Эти ⁴⁵ пояснения даются исключительно в качестве примера и не ограничивают общую сущность изобретения.

⁵⁰

Примеры:

Выходы получаемых соединений не были оптимизированы.

5

Все температуры приведены без учёта поправок.

10

Термин "эквиваленты" означает молярные эквиваленты, "КТ" означает комнатную температуру, "М" и "н." означают концентрации, выраженные в моль/л, "водн." означает водный, "насыщ." означает насыщенный, "р-р." означает раствор,

15

Другие сокращения:

AcOH уксусная кислота

20

DХМ дихлорметан

ДМФА N,N-диметилформамид

EDCI гидрохлорид N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодииамида

25

ЭА этилацетат

H₂O вода

HOt N-гидроксибензотриазол

30

MeOH метанол

TГФ тетрагидрофуран

35

Используемые химические реагенты и растворители были закуплены у традиционных поставщиков(фирмы Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood и т.д.) или синтезированы обычными способами, известными специалисту в данной области техники.

40

Стационарная фаза, используемая для колоночной хроматографии представляла собой силикагель 60 (0.0-0 – 0.063 мм) от фирмы E. Merck, Дармштадт.

45

Тонкослойную хроматографию осуществляли на предварительно покрытых силикагелем 60 F 254 ВЭТСХ пластинах от фирмы E. Merck, Дармштадт.

50

Соотношение компонентов в смеси в случае растворителей, подвижных растворителей или в случае хроматографических исследований всегда указаны в об./об. формате.

5

Анализ осуществляли с помощью масс-спектроскопии и ЯМР.

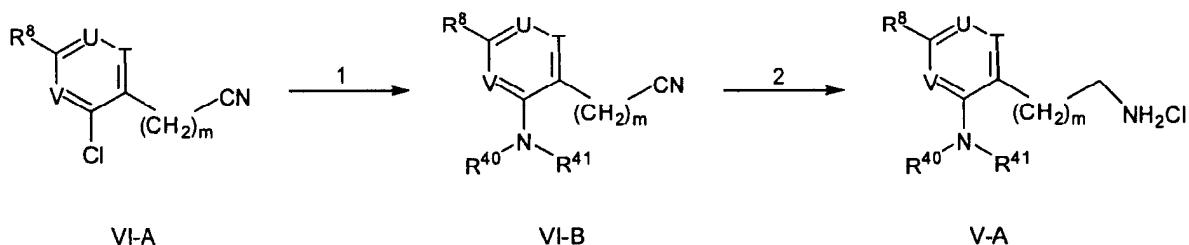
10

1. Общая методика получения аминов общей формулы V-A.

15

Получение аминов общей формулы V-A проводят, как проиллюстрировано на следующей схеме 1.

20



VI-A

VI-B

V-A

25

Схема 1.

30

Стадия 1: Получение нитрилов общей формулы VI-B

35

Способ А:

35

Соединения общей формулы VI-A (1 эквивалент), в которой R⁸, U, T, и V имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, перемешивают с амином общей формулы HNR⁴⁰R⁴¹ (6 эквивалентов) на протяжении 48 часов при КТ. К реакционной смеси добавляют 1 н. соляную кислоту, и смесь экстрагируют несколько раз ЭА. Водную фазу насыщают NaCl и затем вновь экстрагируют ЭА. Объединенные органические фазы промывают 1 н. соляной кислотой и насыщ. водн. р-ром NaCl, сушат над MgSO₄, и растворитель удаляют в вакууме.

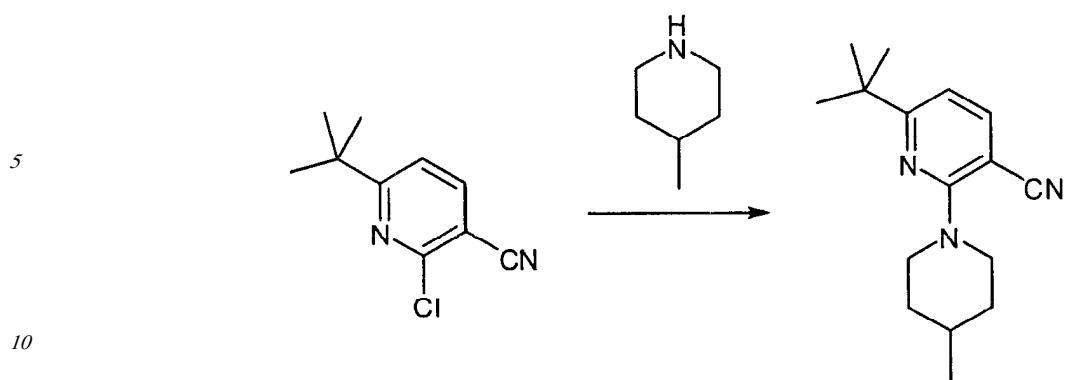
40

45

Следующее соединение получали с помощью способа А:

50

6'-трет-Бутил-4-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-карбонитрил



¹Н-ЯМР (CDCl_3) δ 7.65 (d, 1H, J = 7.9 Гц, Ar), 6.70 (d, 1H, J = 8.0 Гц, Ar), 4.45 (m, 2H, пиперидин), 2.98 (m, 2H, пиперидин), 1.75-1.24 (m, 5H, пиперидин), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 3H, J = 5.9 Гц, CHCH_3)
 ИК 2956, 2213, 1583, 1550, 1452, 1230, 965 cm^{-1}

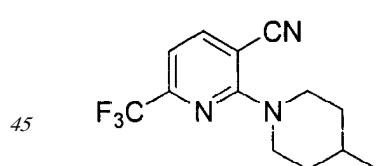
25

Способ В:

Соединения общей формулы VI-A (1 эквивалент), в которой R^8 , U, T, и V имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, перемешивают с амином общей формулы $\text{HNR}^{40}\text{R}^{41}$ (2 эквивалента) и DBU [1.8-
 30 диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен] (2 эквивалента) в ацетонитриле (7 мл на ммоль соединения формулы VI-A) на протяжении 12 часов при КТ. Реакционную смесь экстрагируют несколько раз ЭА. Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором NaCl , сушат над MgSO_4 , и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают в каждом случае путем колоночной хроматографии (SiO₂, различные смеси гексана/ЭА).

35 Следующее соединение было получено с помощью способа В.

40 6-(Трифторметил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил



50 ¹Н ЯМР (300 М Гц, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1 h, J = 7.8 Гц), 6.95 (d, 1 h, J = 7.8 Гц), 4.53 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.29 (m, 2 H), 1.00 (d, 3 H, J =

6.6 Гц); ИК (чист.) 2926, 2852, 2218, 1590, 1497, 1456, 1324, 1237, 1186, 1147, 1082, 963 см⁻¹; МС (ББА) *m/z* 270 (M+H)

5

Стадия 2:

Способ 1

Соединения общей формулы VI-B (5 ммоль), в которой R⁸, R⁴⁰, R⁴¹, U, T, и V имеют определенные выше значения, и *t* означает 0, 1, 2, или 3, палладий на угле (10%, 500 мг) и конц. соляную кислоту (3 мл) растворяют в MeOH (30 мл) и подвергают воздействию атмосферы водорода на протяжении 6 часов при КТ. Реакционную смесь фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флаш-хроматографии (SiO₂, ЭА).

20

Способ 2:

25

Соединения общей формулы VI-B (2 ммоль), в которой R⁸, R⁴⁰, R⁴¹, U, T, и V имеют определенные выше значения, и *t* означает 0, 1, 2, или 3, растворяют в ТГФ (10 мл, 10 мл), и добавляют BH₃•S(CH₃)₂ [2.0 М в ТГФ, 3 мл, 3 эквивалента]. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником на протяжении 8 часов, добавляют водн. HCl (2 н.) и реакционная смесь вновь нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют водн. раствор гидроксида натрия (2 н.), и смесь промывают ЭА. Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором NaCl и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂, различные смеси дихлорметана и MeOH в качестве подвижного растворителя).

30

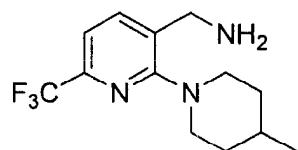
35

Следующие соединения были получены с помощью способа 2.

40

(6-(Трифторметил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метанамин

45



50

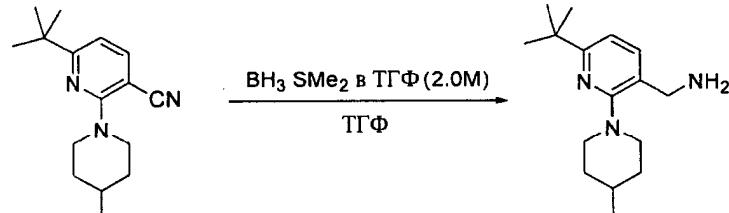
¹Н ЯМР (300 М Гц, CDCl₃) δ 7.89 (d, 1H, J = 7.8 Гц), 7.33 (d, 1H, J = 7.8 Гц), 3.88 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.00 (d, 3H, J = 6.6 Гц); МС (ББА) *m/z* 274(M+H)

5

**С-(6'-трет-Бутил-4-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-ил)-
метиламин**

10

15



20

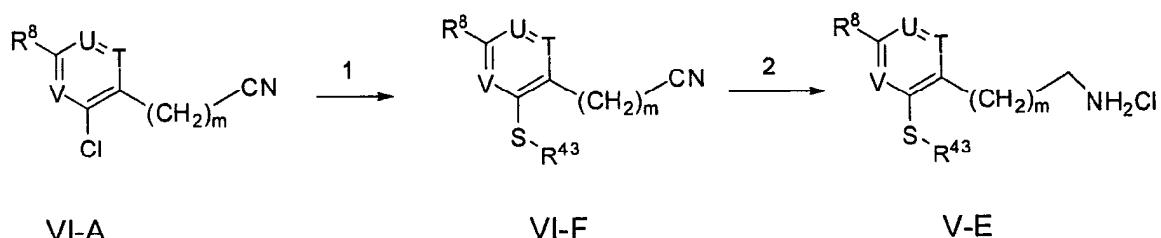
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 6.90 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 3.82 (s, 2H, CH₂NH₂), 3.38 (m, 2H, пиперидин), 2.81 (m, 2H, пиперидин), 1.73-1.28 (m, 5H, пиперидин), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.98 (d, 3H, J = 6.4 Гц, CHCH₃)
ИК 3363, 2954, 1571, 1451, 1400, 1372, 1234, 960 см⁻¹

25

2. Общая методика получения аминов общей формулы V-E

30

35



VI-A

VI-F

V-E

40

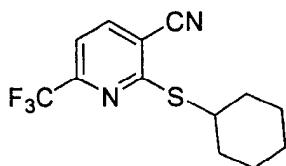
Схема 2.

50

Стадия 1:

45

Синтез 2-(циклогексилтио)-6-(трифторметил)никотинонитрила



5 1.3 Эквивалента NaH (4.9 г, 0.124 моль) растворяли в 50 мл ДМФА под
защитным слоем азота. После добавления 1.2 эквивалента циклогексантиола
10 (14.2 мл, 0.116 моль), смесь перемешивали при КТ на протяжении 1.5 ч.
Получающуюся суспензию охлаждали до 10 °С и прибавляли по каплям к 1
15 эквиваленту 2-хлор-6-(трифторметил)никотинонитрила (20 г, 0.096 моль) в 50
мл ДМФА и перемешивали на протяжении 2 ч при КТ. К реакционной смеси
добавляли насыщ. водн. р-р. NH₄Cl и смесь разбавляли 1 л воды и несколько
раз экстрагировали ЭА (3 x 200 мл). Объединенные органические фазы
20 промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над MgSO₄ и
концентрировали в вакууме. Очистка на хроматографической колонке
(силикагель 100-200 меш, элюант: 2% ЭА в гексане) приводила к 26 г (93.8%)
25 продукта.

25 ¹H ЯМР (300 М Гц, CDCl₃) δ 7.94 (d, 1 H, J = 7.9 Гц), 7.34 (d, 1 H, J = 7.9 Гц), 4.00
(m, 1 H), 1.90-2.14 (m, 2 H), 1.42-1.88 (m, 8 H)

ИК (чист) 2930, 2854, 2232, 1643, 1573, 1447, 1334, 1245, 1186, 1149, 1107, 851
30 см⁻¹

МС (ББА) m/z 287 (M+H)

Стадия 2:

35 Синтез дигидрохлорида (2-(циклогексилтио)-6-(трифторметил)-пиридин-3-ил)метанамина

40 Нитрил (26 г, 0.091 моль) растворяли в 600 мл ТГФ под защитным слоем азота
и охлаждали до 5 °С. По каплям добавляли BH₃-диметилсульфид (13.78 г, 0.182
моль) и смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 20 ч. После
45 охлаждения до 5 °С, к реакционной порции добавляли 100 мл MeOH и смесь
перемешивали при КТ на протяжении 15 минут. Затем добавляли ди-трет-
бутилдикарбонат (29.7 г, 0.136 моль) и смесь перемешивали при КТ в течение
30 мин. После удаления растворителя в вакууме, сырой продукт очищали с
50 помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюант: 10%

ЭА в гексане) и получали 23.4 г (66%) продукта.

Сырой продукт растворяли в 120 мл насыщ. р-ра HCl в диоксане, и раствор перемешивали при КТ на протяжении 6 ч. После удаления растворителя в вакууме, твердое вещество промывали 10% ЭА в гексане (2 x 100 мл) и отделяли путем фильтрования.

Выход: 17 г (88.8%)

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8.8 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 6H).

3. Общая методика получения аминов общей формулы V-B

Получение аминов общей формулы V-B проводят, как проиллюстрировано на следующей схеме 3.

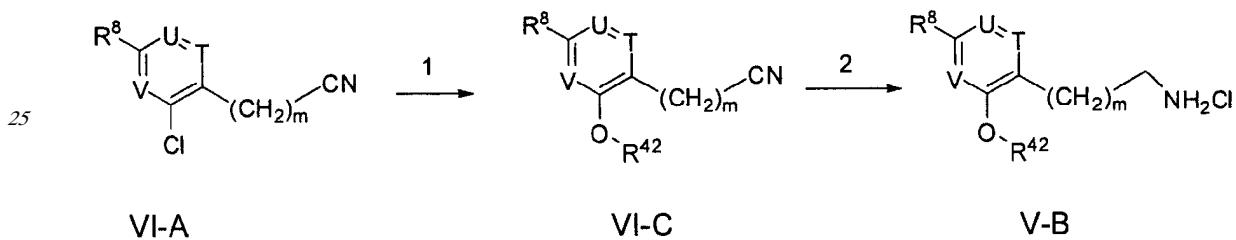


Схема 3.

Стадия 1: Получение нитрилов общей формулы VI-C

Соединения общей формулы VI-A (1 эквивалент), в которой R⁸, U, T, и V имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, перемешивают со спиртом общей формулы HO-R⁴² (3.5 эквивалента) и DBU [1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен] (3,5 эквивалента) в ацетонитриле (7 мл на ммоль соединения формулы VI-A) на протяжении 12 часов при КТ.

Реакционную смесь экстрагируют несколько раз ЭА. Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. NaCl р-р. и сушат над $MgSO_4$, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают в каждом случае путем колоночной хроматографии (SiO_2 , различные смеси гексана/ЭА).

Способ 2:

Соединения общей формулы VI-C (2 ммоль), в которой R^8 , R^{42} , U, T, и V имеют

определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, растворяют в ТГФ (10 мл, 10 мл) и добавляют $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ [2.0 М в ТГФ, 3 мл, 3 эквивалента]. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником на протяжении 8 часов, добавляют водн. HCl (2 н.) и вновь нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют водн. раствор гидроксида натрия (2 н.), и смесь промывают ЭА. Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором NaCl и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают путем колоночной хроматографии (SiO_2 , различные смеси дихлорметана и метанола в качестве подвижного растворителя).

Способ 3:

Соединения общей формулы VI-C (1,5 ммоль), в которой R^8 , R^{42} , U, T, и V имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, растворяют в диэтиловом эфире (3 мл) и при 0 °C медленно по каплям прибавляют супензию алюмогидрида лития (3 ммоль) в эфире (5 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником на протяжении 4 часов и при 0 °C медленно по каплям добавляют метанол и, далее, 1 н. водн. раствор NaOH . Реакционную смесь разбавляют с помощью метанола и фильтруют через Целит. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают путем колоночной хроматографии (SiO_2 , различные смеси дихлорметана и метанола в качестве подвижного растворителя).

4. Общая методика получения аминов общей формулы V-C

Получение аминов общей формулы V-C проводят, как проиллюстрировано на следующей схеме 4.

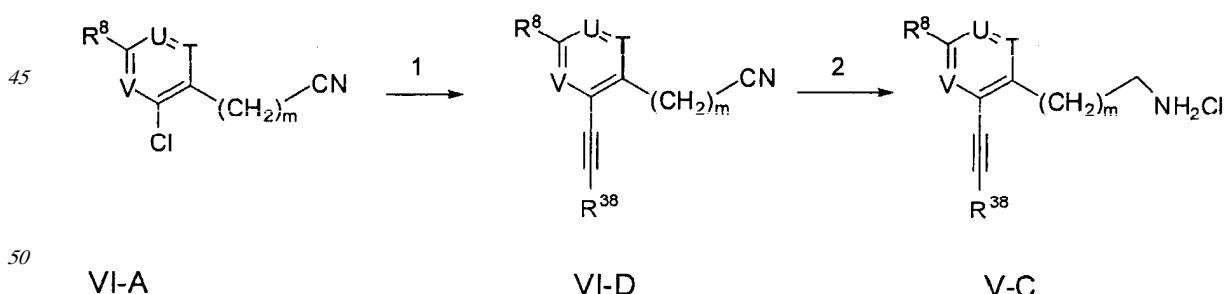


Схема 4.

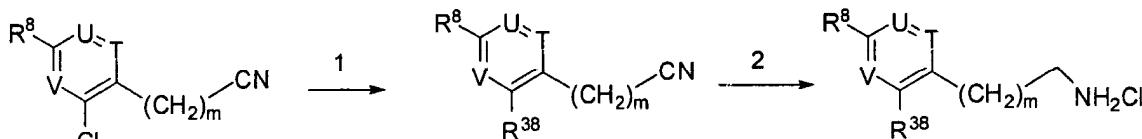
Стадия 1:

Получение нитрилов общей формулы VI-D

Соединения общей формулы VI-A (1 эквивалент), в которой R^8 , U, T, и V имеют определенные выше значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, растворяют вместе с дихлоридом бис(трифенилфосфин)палладия (7 мол.%) и йодидом меди(I) (14 мол.%) в 1-метил-2-пирролидиноне (7 мл на ммоль соединения общей формулы VI-A). По истечении 10 минут добавляют алкин общей формулы $HC\equiv C-R^{38}$ (3,5 эквивалента) и N,N-дизопропилэтамин (2 эквивалента), и реакционную смесь перемешивают на протяжении 12 ч при температуре между 90 и 110 °C. Реакционную смесь фильтруют через Целит и экстрагируют несколько раз ЭА. Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором NaCl, сушат над $MgSO_4$, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают в каждом случае путем колоночной хроматографии (SiO_2 , различные смеси гексана/ЭА).

5. Общая методика получения аминов общей формулы V-D

Получение аминов общей формулы V-D проводят, как проиллюстрировано на следующей схеме 5.



40 R^{38} = арил, гетероарил, циклоалкенил

Схема 5.

Стадия 1: Получение нитрилов общей формулы VI-E

Соединения общей формулы VI-A (1 эквивалент), в которой R^8 , U, T, и V имеют вышеупомянутые значения, и m означает 0, 1, 2, или 3, перемешивают с дихлоридом палладия (5 мол.%) и соединением общей формулы $R^{38}-B(OH)_2$ (2

эквивалента), в которой R^{38} означает арил, гетероарил, или циклоалкенил, в смешанном растворителе – смеси толуол/диоксан/2 н. водн. раствор карбоната натрия (20 мл на 1 ммоль соединения общей формулы VI-A). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником на протяжении 12 ч и фильтруют 5 через Целит. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают путем колоночной 10 хроматографии (SiO_2 , различные смешанные растворители – смеси гексана и ЭА).

15 **Стадия 2:**

Способ 1:

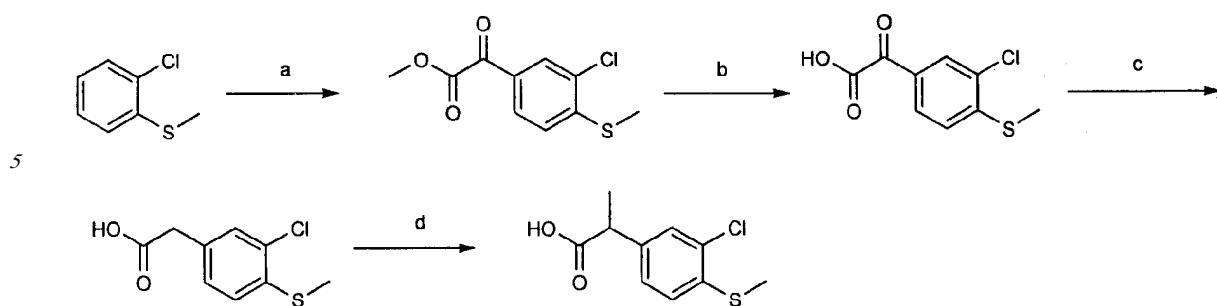
Соединения общей формулы VI-E (5 ммоль), в которой R^8 , R^{38} , U, T, и V имеют определенные выше значения, и t означает 0, 1, 2, или 3, палладий на угле 20 (10%, 500 мг) и концентрированную соляную кислоту (3 мл) растворяют в MeOH (30 мл) и подвергают воздействию атмосферы водорода на протяжении 6 часов при КТ. Реакционную смесь фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют 25 в вакууме. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , ЭА).

Способ 2:

Соединения общей формулы VI-E (2 ммоль), в которой R^8 , R^{38} , U, T, и V имеют определенные выше значения, и t означает 0, 1, 2, или 3, растворяют в ТГФ (10 мл, 10 мл), и добавляют $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ [2.0 М в ТГФ, 3 мл, 3 эквивалента]. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником на протяжении 8 35 часов, добавляют водн. HCl (2 н.) и вновь нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют водн. раствор гидроксида натрия (2 н.), и смесь промывают ЭА. Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором NaCl и сушат над 40 сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают путем колоночной хроматографии (SiO_2 , различные смеси дихлорметана и метанола в качестве подвижного растворителя).

6. Получение конкретных кислот

Получение 2-(3-галогенированных-4-(метилтио)фенил)пропановых кислот 50 (ср. Примеры 28, 29)



a. метил 2-хлор-2-оксоацетат, AlCl_3 , CHCl_3 , 0 - 25 °C; b. водн. NaOH , толуол, 60 °C, 1.5 ч; c. гидразингидрат, KOH , - 50 - 100 °C;
d. CH_3I , гексан, LDA, TMEDA, -78 °C, 3 ч

15 Замещенные метилтиофенилпропановые кислоты могут быть получены как описано в US2003/225283. Для этой цели, раствор AlCl_3 (54.9 г, 412 ммоль) в хлороформе (180 мл) охлаждают под атмосферой аргона до 0 °C и по каплям добавляют раствор метил-2-хлор-2-оксоацетата (24.3 мл, 264 ммоль) в хлороформе (180 мл). После того, как реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 °C, добавляют по каплям раствор 2-хлортиоанизола (39.4 г, 247 ммоль) в хлороформе (180 мл). Окрашенную в красный цвет реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь затем медленно перемешивают в ледяной воде (700 мл) и полученную жёлтую смесь перемешивают в течение 15 мин. и фильтруют для удаления солей алюминия.

20 30 Фильтрат экстрагируют дихлорметаном (3 x 50 мл) и объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором (1 x 50 мл) бикарбоната натрия. После сушки органической фазы над MgSO_4 и удаления растворителя в вакууме, получают (3-хлор-4-метилсульфанилфенил)-оксометилацетат в виде масла (36.4 г, 60%) (а).

35 Раствор этого сложного эфира (61.7 г, 252 ммоль) в толуоле (120 мл) нагревают до 50 °C. Поддерживая температуру реакционной смеси не выше 60 °C, по каплям добавляют 3 М раствор NaOH (105 мл, 313 ммоль), и впоследствии перемешивают в течение 1.5 ч при 50 °C. После удаления источника тепла, к теплому раствору по каплям добавляют конц. HCl (10.6 мл, 290 ммоль) и как только смесь охлаждается до комнатной температуры, ее оставляют перемешиваться в течение дополнительных 16 ч. Получающийся в результате осадок отфильтровывают, промывают водой (50 мл) и толуолом (50 мл) и

40 45 50

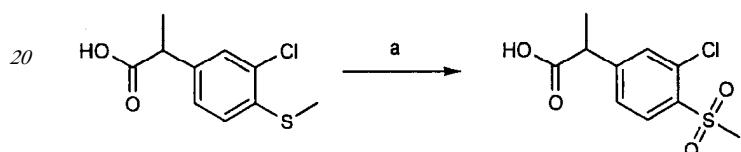
сушат. (3-Хлор-4-метилсульфанилфенил)-оксоуксусную кислоту собирают в виде белого твердого вещества (57.2 г, 98%) (b).

В реакционную колбу с механической мешалкой вносят гидразин-гидрат (8.5 мл, 273 ммоль). После охлаждения до -50 °C, одной порцией добавляют оксоуксусную кислоту (12.6 г, 54.6 ммоль), что приводит к повышению температуры. Получающуюся в результате молочную смесь нагревают до 80 °C и, после удаления источника тепла, одной порцией добавляют KOH (2.09 г, 31.7 ммоль). Это приводит к экзотермической реакции. После охлаждения до 80 °C, добавляют дополнительную порцию KOH (2.09 г, 31.7 ммоль) и смесь снова охлаждают до 80 °C. Эту процедуру повторяют два дополнительных раза. После добавления четвертой порции KOH, реакционную смесь кипятят в течение 16 ч при 100 °C. После охлаждения однородной реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляют с помощью воды (12 мл) и, после переноса в делительную воронку, добавляют дополнительную воду (12 мл) и диэтиловый эфир (40 мл). После разделения фаз, органическую фазу экстрагируют водой (2 x 15 мл). К объединенным водным фазам добавляют гептан (20 мл) и смесь энергично перемешивают. Поддерживая температуру ниже 50 °C с помощью бани со льдом, по каплям на протяжении 30 минут добавляют конц. HCl (26 мл) и получающуюся в результате суспензию перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Получающийся в результате осадок отфильтровывают и последовательно промывают 1 н. водн. раствором HCl (2 x 6 мл), гептаном (1 x 12 мл) и смесью гептан/диэтиловый эфир (15 мл, 4:1). После сушки, (3-хлор-4-метилсульфанилфенил)-уксусную кислоту (10.48 г, 89%) получают в виде твердого вещества кремового цвета (c).

Эту (3-хлор-4-метилсульфанилфенил)-уксусную кислоту алкилируют в альфа-положение способом, аналогичным предложенному Vazquez и др., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. (1997), 32, 6, 529-53. Раствор арилуксусной кислоты (1.05 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) охлаждают до -78 °C и перемешивают под атмосферой аргона. Для указанной цели, на протяжении 15 минут по каплям добавляют 2 М раствор LDA в гексане (1.6 мл, 3.2 ммоль) и TMEDA (0.3 мл, 1.9 ммоль). После 3 часов медленного перемешивания при -78 °C, медленно при перемешивании добавляют метилийодид (0.17 мл, 2.7 ммоль). После 16 часов перемешивания при комнатной температуре, реакционную смесь нейтрализуют

насыщ. водн. раствором NH_4Cl (10 мл) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После отделения органической фазы, водную, щелочную фазу подкисляют 5 н. HCl и продукт экстрагируют эфиром (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и растворитель удаляют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат 8:2) приносит требуемую метилтиофенилпропановую кислоту (d).

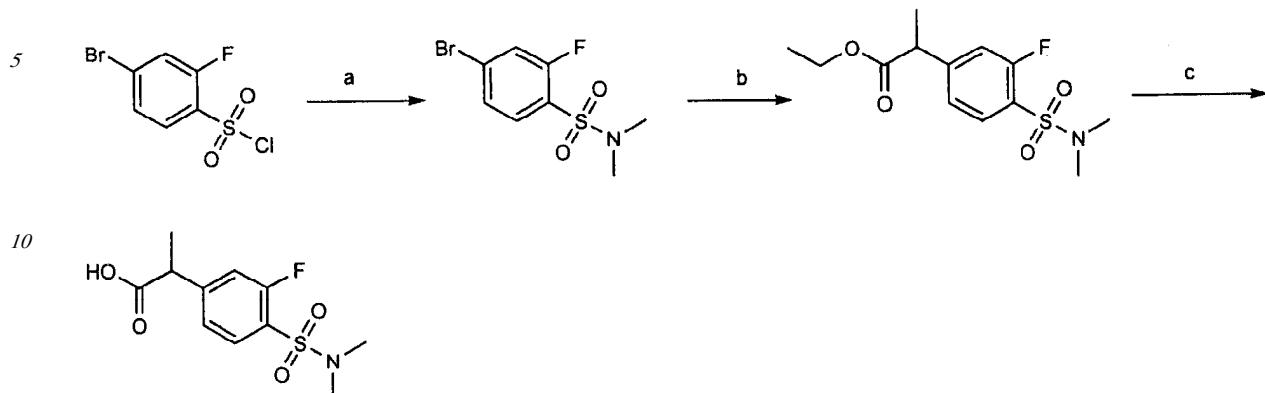
Получение 2-(3-галогенированных-4-(метилсульфонил)фенил)пропановых кислот
(ср. Примеры 29, 31)



25 a. HCOOH , H_2O_2 , 0 - 25 °C, 15 ч

Аналогично способу, предложенному в US2003/225283, метилтиофенилпропановые кислоты превращают в соответствующие метилсульфонилфенилпропановые кислоты. В этом способе, раствор метилтиофенилпропановой кислоты (0.16 ммоль) растворяют в муравьиной кислоте (0.19 мл, 4.8 ммоль) и охлаждают до 0 °C. После добавления водн. раствора пероксида водорода с концентрацией 30% (0.10 мл, 0.8 ммоль), перемешивание осуществляют при 0 °C в течение 30 мин и реакцию затем гасят водн. раствором бисульфита натрия с концентрацией 10%. Реакционную смесь разбавляют с помощью воды (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы сушат над Mg_2SO_4 и растворитель удаляют в вакууме. Полученный остаток растворяют в метаноле (1 мл) и по каплям добавляют раствор KMnO_4 (0.028 г, 0.176 ммоль) в воде (0.5 мл). Темно-бурый раствор перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и затем разбавляют с помощью метанола (10 мл). После фильтрования раствора, фильтрат концентрируют в вакууме и очищают путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат 1:4) (a).

Получение 2-(4-(N-замещенный сульфамоил)-3-фторфенил)пропановых кислот
(ср. Прим. 32)



а. $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$, пиридин, CH_2Cl_2 , 2 ч, к.т.; б. этилхлорпропионат, NBu_4BF_4 , NiBr_2bipy , ДМФА, к.т.; в. LiOH , MeOH , 65 °C, 4 ч

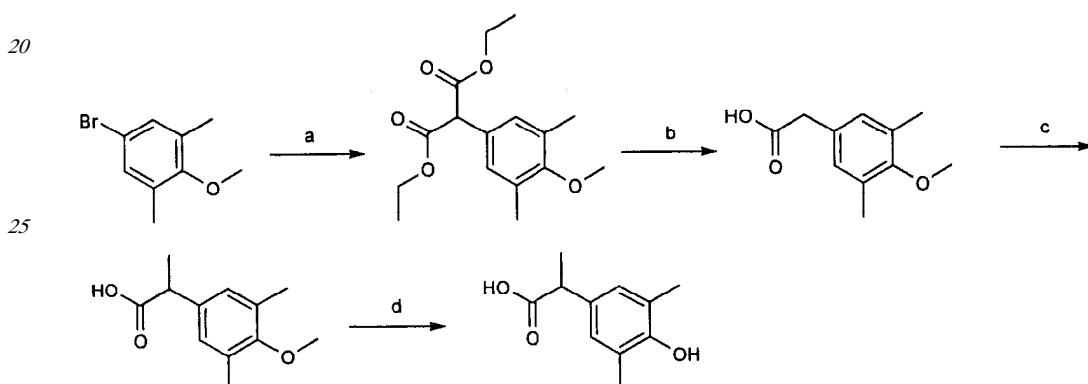
Аналогично способу, предложенному Greig, IR и др., *J. Med. Chem.* (2006), 49, 4787-7492, бромфторбензилсульфонилхлорид (5 ммоль) растворяют с диметиламином (5 ммоль) в дихлорметане (15 мл). К смеси добавляют пиридин (5 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления воды (15 мл), органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют этилацетатом (15 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 , растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают путем колоночной хроматографии (а).

Как описано Durandetti M. и др., *Tetrahedron* (2007), 63, 1146-1153, сульфамоиларилбромид превращают с этилхлорпропионатом в сложный эфир сульфамоиларилпропановой кислоты. Вместе с этилхлорпропионатом (1.6 мл, 13 ммоль), под атмосферой аргона при комнатной температуре в 15 мл ДМФА перемешивают сульфамоиларилбромид (10 ммоль). С целью активации, затем добавляют (1.1 г, 20 ммоль) Mn , и, далее, дигидробромид (2,2'-бипиридин)никеля(II) (0.26 г, 0.7 ммоль) и TFA (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1.5 ч при 50 °C.

После охлаждения реакционной смеси, осуществляют гидролиз с помощью 25 мл 1 н. HCl , смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 25 мл), затем объединенные органические фазы промывают 25 мл воды и 25 мл насыщ. раствора NaCl , сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Получающийся в результате осадок удаляют отсасыванием, промывают диэтиловым эфиром и очищают с помощью колоночной хроматографии (б).

Затем пропионат (0.81 ммоль) растворяют в смеси ТГФ (1.6 мл, 20 ммоль) и воды (0.8 мл, 45 ммоль). После добавления LiOH (0.058 г, 2.43 ммоль), 5 реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. С целью обработки, к смеси добавляют 25 мл воды и 25 мл диэтилового эфира и 10 образующиеся в результате фазы разделяют. Водную фазу подкисляют HCl и экстрагируют 3х в каждом случае 25 мл дихлорметана. После объединения органических фаз, сушки над MgSO₄ и концентрирования в вакууме, может быть 15 получена N-замещенная сульфамоилфторфенилпропановая кислота.

15 Получение 2-(4-метокси- и гидрокси-3,5-диметилфенил)пропановых кислот (ср. Примеры 35-38)



а. диэтилмалонат, NaH, CuBr, диоксан, 100 °C, 16 ч; б. NaOH/TГФ:H₂O, кипячение с обратным холодильником, 3 ч; с. CH₃I, гексан, LDA, TMEDA, -78 °C, 3 ч; д. HBr, AcOH

Способом, аналогичным описанному в WO2006/078834, исходя из 35 арилбромидов, фенилпропановые кислоты можно получить с помощью реакции с диэтилмалонатом. Для этой цели, на первой стадии, к раствору арилбромида (16.5 ммоль), CuBr (4.72 г, 32.9 ммоль) и диэтилмалоната (5 мл, 32.9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при комнатной температуре медленно добавляют при 40 перемешивании NaH (60%, 1.45 г, 36.2 ммоль), и перемешивание продолжают в течение 16 ч при 100 °C. После фильтрования, фильтрат концентрируют в вакууме и очищают с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат 4:1) (а).

Полученный сложный диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты (21 ммоль) 45 растворяют в 2 н: NaOH / ТГФ:H₂O (1:1) (20 мл) и кипятят с обратным

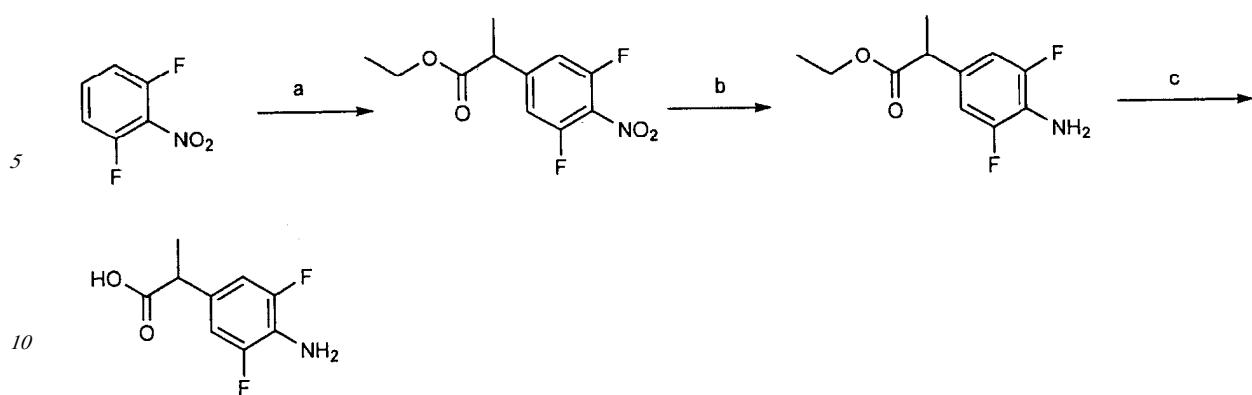
50

холодильником в течение 3 ч. После подкисления реакционной смеси до pH 1 с помощью конц. HCl, перемешивание проводят в течение дополнительного часа при комнатной температуре. Значение pH раствора с помощью 1 н. NaOH затем устанавливают на 13, и экстрагируют диэтиловым эфиром. Значение pH водной фазы с помощью 1 н. HCl устанавливают на 5, и экстрагируют этилацетатом (3 x). Объединенные органические фазы промывают насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и, после фильтрования, растворитель удаляют в вакууме (b). Эту фенилуксусную кислоту алкилируют по альфа-положению способом, аналогичным предложенному Vazquez и др., *Eur. J. Med. Chem. Ther.* (1997), 32, 6, 529-53. Раствор арилуксусной кислоты (1.05 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) охлаждают под атмосферой аргона до -78 °C и перемешивают. Для указанной цели, на протяжении 15 минут по каплям добавляют 2 М раствор LDA в гексане (1.6 мл, 3.2 ммоль) и TMEDA (0.3 мл, 1.9 ммоль). После 3 часов медленного перемешивания при -78 °C, медленно при перемешивании добавляют метилйодид (0.17 мл, 2.7 ммоль). После 16 часов перемешивания при комнатной температуре, реакционную смесь нейтрализуют насыщ. водн. раствором NH₄Cl (10 мл) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После отделения органической фазы, водную, щелочную фазу подкисляют 5 н. HCl и продукт экстрагируют эфиром (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄ и растворитель удаляют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат 8:2) приносит требуемую замещенную фенилметоксипропановую кислоту (c). В соответствии со способом, известным специалисту в данной области техники, метоксильный простой эфир расщепляют с помощью HBr в ледяной уксусной кислоте и получают соответствующую фенилгидроксипропановую кислоту (d).

40 Получение 2-(4-амино-3,5-дифторфенил)пропановой кислоты
(ср. Прим. 26)

45

50



а. этилхлорпропионат, KOtBu, ДМФА, - 40 °C, 1 ч; б. H₂, Pd(C); в. LiOH, ТГФ/H₂O, кипение с обратным холодильником, 16 ч

15 KOtBu (3.57 г, 31.85 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл) и охлаждали до -45 °C. К раствору, температуру которого поддерживали на уровне -40 °C, по каплям медленно добавляли смесь этил-2-хлорпропионата (2 мл, 15.9 ммоль) и 2,6-дифторнитробензола (2.5 г, 15.7 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч после добавления. С целью обработки, значение pH реакционной смеси с помощью раствора HCl с концентрацией 16% устанавливали на 4, и смесь разбавляли водой (150 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и насыщ. раствором NaCl (2 x 50 мл) и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя в вакууме, продукт получали в виде масла (4.12 г, 99%) (а).

20 25 Дифторнитропропаноат (2.59 г, 10 ммоль) растворяли в смеси EtOH/сложный эфир уксусной кислоты (200 мл, 1 : 1) и гидрировали в аппарате "H cube" (1 бар, 25 °C, 1 мл/мин, 0.25 моль/л). После удаления растворителя в вакууме, дифтораминопропионат можно было получить в виде масла (2.27 г, 99%) (б).

25 30 Сырой продукт гидрирования (1 г, 4.36 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (10 мл, 2 : 1), добавляли LiOH (0.312 г, 13.1 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч.

35 40 К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и диэтиловый эфир (25 мл). После разделения фаз, водную фазу подкисляли HCl до pH 2 и экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Продукт получали в виде белого твердого вещества (0.72 г, 81%) (с).

50 7. Общая методика проведения реакции аминов общих формул V или X с карбоновыми кислотами общей формулы VII

Способ А:

Кислоту общей формулы VII (1 эквивалент), амин общих формул V или X (1.2

5 эквивалента) и EDCI (1.2 эквивалента) перемешивают в ДМФА (10 ммоль кислоты в 20 мл) на протяжении 12 часов при КТ, и затем добавляют воду.

Реакционную смесь экстрагируют несколько раз ЭА, водную фазу насыщают

10 NaCl и затем вновь экстрагируют ЭА. Объединенные органические фазы

промывают 1 н. соляной кислотой и насыщ. водн. р-ром NaCl, сушат над

MgSO₄, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флем-хроматографии (SiO₂, ЭА/гексан 1:2).

15

Способ В:

Кислоту общей формулы VII (1 эквивалент) и амин общих формул V или X (1.1

20 эквивалента) растворяют в ДХМ (1 ммоль кислоты в 6 мл), и к раствору при 0 °C добавляют EDCI (1.5 эквивалента), HOBr (1.4 эквивалента) и триэтиламин (3

эквивалента). Реакционную смесь перемешивают при КТ на протяжении 20 ч и очищают путем колоночной хроматографии (2:1 смесь н-гексан/АЕ).

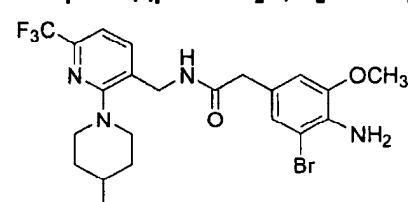
25

Следующие иллюстративные соединения были получены в соответствии с
указанным выше способом В.

30

Иллюстративное соединение 3:

2-(4-Амино-3-бром-5-метоксифенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-
35 тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид



40

1^H-ЯМР (CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H, J = 7.5 Гц), 7.21 (d, 1H, J = 7.5 Гц), 6.93 (d, 1H, J = 1.4 Гц), 6.57 (d, 1H), 6.24 (bt, NH), 4.47 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 3H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, J = 6.4 Гц)

45

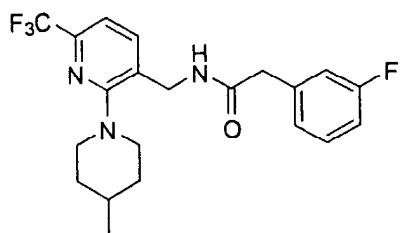
ИК 3298, 2924, 1649, 1575, 1500, 1460, 1420, 1338, 1135, 1047 см⁻¹

Масс. (ББА) m/z 515 и 517 [M+H]⁺ (Основание), 537 и 539 [M+Na]⁺

50

Иллюстративное соединение 4:

2-(3-Фторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид

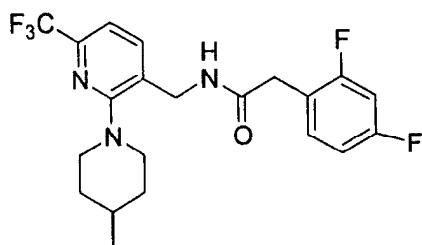


ИК (КВр) 3272, 2923, 1648, 1592, 1552, 1455, 1421, 1374, 1337, 1246, 1138, 958, 835, 774 см⁻¹

15 МС (ББА) *m/z* 410 (M+H)

Иллюстративное соединение 5:

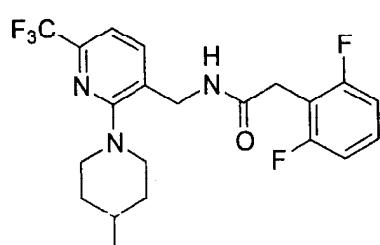
20 2-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид



ИК (КВр) 3270, 2921, 1647, 1558, 1507, 1424, 1330, 1242, 1134, 966, 851 см⁻¹
МС (ББА) *m/z* 428 (M+H)

Иллюстративное соединение 6:

25 2-(2,6-Дифторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид

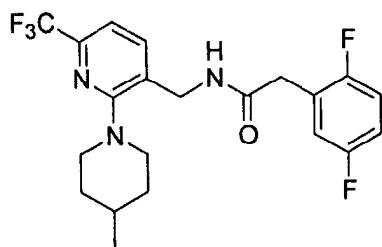


ИК (КВр) 3292, 2924, 1656, 1593, 1553, 1468, 1419, 1337, 1238, 1178, 1135, 1017, 945, 834, 784 см⁻¹

50 МС (ББА) *m/z* 428 (M+H)

Иллюстративное соединение 7:

2-(2,5-Дифторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид

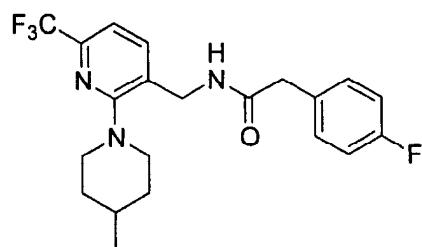


ИК (KBr) 3271, 2922, 1644, 1593, 1555, 1497, 1424, 1329, 1137, 960, 833, 756 cm^{-1}

15 МС (ББА) m/z 428 (M+H)

Иллюстративное соединение 8:

20 2-(4-Фторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид

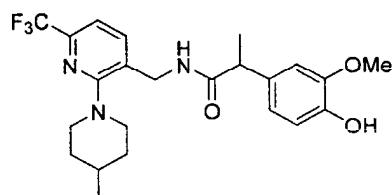


30 ИК (KBr) 3255, 2920, 1646, 1595, 1558, 1509, 1424, 1330, 1229, 1132, 1043, 960, 828, 755 cm^{-1}

35 МС (ББА) m/z 410 (M+H)

Иллюстративное соединение 9:

40 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид



50 ^1H ЯМР (300 М Гц, CDCl_3) δ 7.44 (d, 1 H, J = 7.7 Гц), 7.17 (d, 1 H, J = 7.5 Гц), 6.88 (d, 1 H, J = 7.9 Гц), 6.80-6.70 (m, 2 H), 6.11 (bt, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 4.46-4.42 (m, 2

50

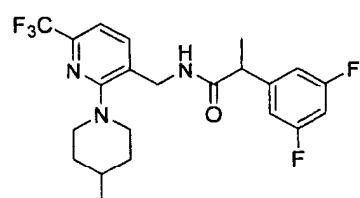
5 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (q, 1 H, $J = 7.1$ Гц), 3.32-3.23 (m, 2 H), 2.83-2.73 (m, 2 H), 1.71-1.66 (m, 2 H), 1.53 (d, 3 H, $J = 7.1$ Гц), 1.26-1.1 (m, 2 H), 0.96 (d, 3 H, $J = 6.6$ Гц)

10 ИК (КBr) 3301, 2925, 1650, 1516, 1458, 1421, 1373 cm^{-1}

15 МС (ББА) m/z 452 (M+H)

10 Иллюстративное соединение 10:

20 **2-(3,5-Дифторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид**



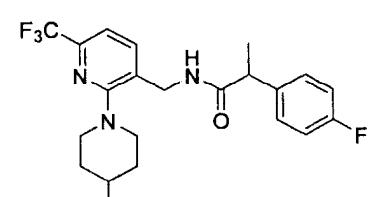
35 ^1H ЯМР (300 М Гц, CDCl_3) δ 7.47 (d, 1 H, $J = 7.5$ Гц), 7.21 (d, 1 H, $J = 7.7$ Гц), 6.85-6.82 (m, 2 H), 6.80-6.70 (m, 2 H), 6.11 (bt, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 4.46-4.42 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (q, 1 H, $J = 7.1$ Гц), 3.32-3.23 (m, 2 H), 2.83-2.73 (m, 2 H), 1.71-1.66 (m, 2 H), 1.53 (d, 3 H, $J = 7.1$ Гц), 1.26-1.1 (m, 2 H), 0.96 (d, 3 H, $J = 6.6$ Гц)

40 ИК (КBr) 3293, 2925, 1651, 1596, 1542, 1460, 1335 cm^{-1}

45 МС (ББА) m/z 442 (M+H)

35 Иллюстративное соединение 12:

40 **2-(4-Фторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид**



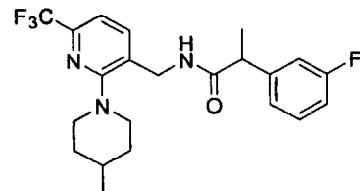
50 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7.43(d, 1H, $J = 7.5$ Гц), 7.28-7.24(m, 2H), 7.18(d, 1H, $J = 7.7$ Гц), 7.06-7.00(m, 2H), 6.16 (bs, NH), 4.45(d, 2H), 3.59(q, 1H, $J = 7.0$ Гц), 3.29(m, 2H), 2.79(m, 2H), 1.75-1.50(m, 3H), 1.53(d, 3H, $J = 7.1$ Гц), 1.26-1.10(m, 2H), 0.96(d, 3H, $J = 6.4$ Гц)

ИК 3291, 2925, 1650, 1510, 1458, 1419, 1336, 1231, 1177, 1138 см⁻¹Масс. (ББА) m/z 424 [M+H]⁺ (Основание), 446 [M+Na]⁺

5

Иллюстративное соединение 13:**2-(3-Фторфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид**

10



15

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7.43(d, 1H, J = 7.7 Гц), 7.31(m, 1H), 7.18(d, 1H, J = 7.7 Гц), 7.07-6.95(m, 3H), 6.23(bs, NH), 4.45(d, 2H), 3.60(q, 1H, J = 7.0 Гц), 3.29(m, 2H), 2.79(m, 2H), 1.65-1.50(m, 3H), 1.54(d, 2H, J = 7.0 Гц), 1.24-1.12(m, 2H), 0.96(d, 3H, J = 6.4 Гц)

20

ИК 3292, 2925, 1651, 1592, 1542, 1456, 1419, 1177, 1140 см⁻¹

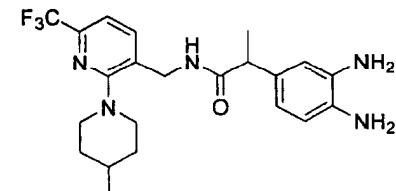
25

Масс. (ББА) m/z 424 [M+H]⁺ (Основание), 446 [M+Na]⁺**Иллюстративное соединение 14:**

30

2-(3,4-Диаминофенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид

35



40

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H, J = 7.5 Гц), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Гц), 6.67-6.57 (m, 3H), 6.03 (bt, NH), 4.41 (d, 2H), 3.49 (q, 1H, J = 7.3 Гц), 3.40 (br, NH₂), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.51 (d, 3H, J = 7.1 Гц), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Гц)

45

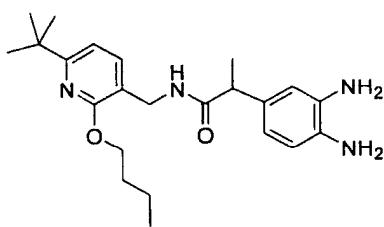
ИК 3334, 2925, 1651, 1518, 1419, 1176, 1135, 733 см⁻¹

50

Масс. (ББА) m/z 436 [M+H]⁺

Иллюстративное соединение 15:

N-(2-Бутокси-6-трет-бутилпиридин-3-илметил)-2-(3,4-диаминофенил)пропионамид



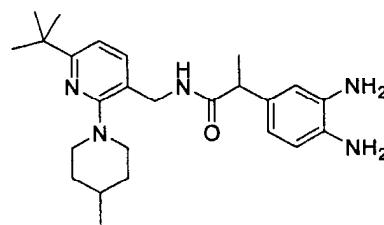
¹Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.32 (d, 1H, J = 7.5 Гц, Ar), 6.76 (d, 1H, J = 7.3 Гц, Ar), 6.66-6.57 (m, 3H, Ar), 6.00 (bt, NH), 4.27 (m, 4H, OCH_2 & CH_2NH), 3.41 (q, 1H, J = 7.1 Гц, $CHCH_3$), 1.64 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.45 (d, 3H, J = 7.1 Гц, $CHCH_3$), 1.39 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.29 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Гц, CH_2CH_3)

15 ИК 3303, 2960, 1649, 1517, 1456, 1254 cm^{-1}

20 Масс. (ББА) 399 m/z [M+H]⁺

Иллюстративное соединение 16:

N-(6'-трет-Бутил-4-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)-2-(3,4-диаминофенил)пропионамид



¹Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.26 (d, 1H, J = 7.9 Гц, Ar), 6.85 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 6.66-6.58 (m, 3H, Ar), 6.39 (bt, NH), 4.37 (m, 2H, CH_2NH), 3.45 (q, 1H, J = 7.1 Гц, $CHCH_3$), 3.37 (bs, NH_2^*2), 3.23 (m, 2H, пиперидин), 2.74 (m, 2H, пиперидин), 1.65-1.45 (m, 3H, пиперидин), 1.49 (d, 3H, J = 7.1 Гц, $CHCH_3$), 1.29 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.28-1.16 (m, 2H, пиперидин), 0.95 (d, 3H, J = 6.4 Гц, пиперидин CH_3)

35 ИК 3338, 2955, 1648, 1517, 1449, 1232 cm^{-1}

40 Масс. (ББА) m/z 424[M+H]⁺

Иллюстративное соединение 17:

N-(6-трет-Бутил-2-циклогексилсульфанил-пиридин-3-илметил)-2-(3,4-диаминофенил)пропионамид

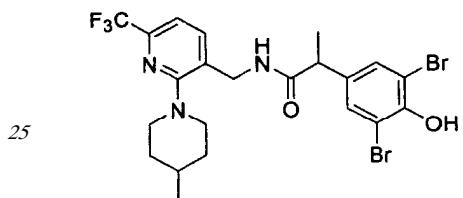
45



1H-ЯМР (CDCl_3) δ 7.27 (d, 1H, Ar), 6.91 (d, 1H, $J = 7.9$ Гц, Ar), 6.67-6.59 (m, 3H, Ar), 5.90 (bt, NH), 4.26 (m, 2H, CH_2NH), 3.96 (m, 1H, SCH), 3.46 (q, 1H, $J = 7.3$ Гц, CHCH_3), 3.37 (bs, NH_2^*), 2.06 (m, 2H, циклогексил), 1.80-1.20 (m, 8H, циклогексил), 1.50 (d, 3H, CHCH_3), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
 ИК 3303, 2929, 2854, 1651, 1517, 1444, 1079 cm^{-1}
 15 Масс. (ББА) m/z 441[M+H]⁺

Иллюстративное соединение 19:

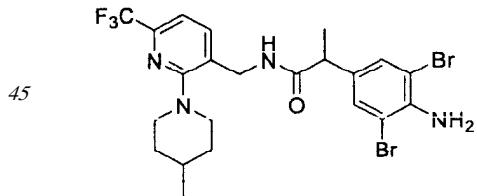
20 **2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид**



1H-ЯМР (CDCl_3) δ 7.48 (m, 1H, Ar), 7.39 (s, 2H, Ar), 7.22 (d, 1H, $J = 7.7$ Гц, Ar), 6.27 (bt, NH), 4.47 (m, 2H, CH_2NH), 3.46 (q, 1H, $J = 7.1$ Гц, CHCH_3), 3.31 (m, 2H, пиперидин), 2.81 (m, 2H, пиперидин), 2.40 (s, OH), 1.75-1.16 (m, 5H, пиперидин), 1.50 (d, 3H, $J = 7.1$ Гц, CHCH_3), 0.98 (d, 3H, $J = 6.4$ Гц, пиперидин CH_3)
 ИК 3298, 2924, 1650, 1550, 1462, 1417, 1176, 1138 cm^{-1}
 35 Масс. (ББА) m/z 580 [M+H]⁺

Иллюстративное соединение 20:

40 **2-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид**



1H-ЯМР (CDCl_3) δ 7.47 (d, 1H, $J = 7.7$ Гц, Ar), 7.31 (s, 2H, Ar), 7.21 (d, 1H, $J = 7.7$ Гц, Ar), 6.18 (bt, NH), 4.55 (bs, NH_2), 4.46 (m, 2H, CH_2NH), 3.43 (q, 1H, $J = 7.0$ Гц,

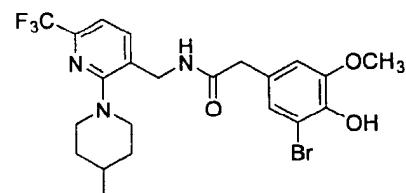
5 CHCH_3), 3.30 (м, 2H, пиперидин), 2.81 (м, 2H, пиперидин), 1.75-1.15 (м, 5H, пиперидин), 1.48 (d, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 0.97 (d, 3H, $J = 6.4$ Гц, пиперидин CH_3)

ИК 3298, 2924, 1649, 1544, 1474, 1418, 1177, 1136 cm^{-1}

Масс. (ББА) m/z 579[M+H]⁺

10 **Иллюстративное соединение 21:**

2-(3-Бром-4-гидрокси-5-метоксифенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид



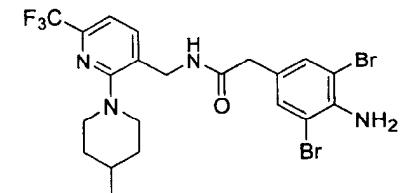
20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7.54 (d, 1H, $J = 7.5$ Гц, Ar), 7.22 (d, 1H, $J = 7.7$ Гц, Ar), 6.99 (d, 1H, $J = 1.5$ Гц, Ar), 6.69 (d, 1H, $J = 2.0$ Гц, Ar), 6.27 (bt, NH), 5.91 (bs, OH), 4.48 (m, 2H, CH_2NH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (s, 2H, CH_2CO), 3.28 (m, 2H, пиперидин), 2.80 (m, 2H, пиперидин), 1.73-1.07 (m, 5H, пиперидин), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Гц, пиперидин CH_3)

ИК 3298, 2924, 1649, 1501, 1459, 1421, 1282, 1178, 1136, 1047 cm^{-1}

30 Масс. (ББА) m/z 517[M+H]⁺

15 **Иллюстративное соединение 22:**

2-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид



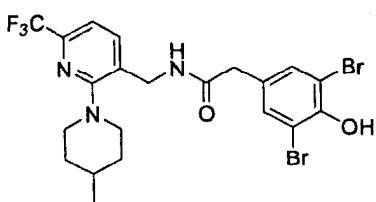
40 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7.53 (d, 1H, $J = 7.3$ Гц, Ar), 7.29 (s, 2H, Ar), 7.23 (d, 1H, $J = 7.7$ Гц, Ar), 6.26 (bt, NH), 4.57 (bs, NH_2), 4.48 (m, 2H, CH_2NH), 3.46 (s, 2H, CH_2CO), 3.30 (m, 2H, пиперидин), 2.81 (m, 2H, пиперидин), 1.75-1.10 (m, 5H, пиперидин), 0.97 (d, 3H, $J = 6.4$ Гц, пиперидин CH_3)

ИК 3288, 2923, 1649, 1544, 1478, 1418, 1337, 1177, 1135 cm^{-1}

50 Масс. (ББА) m/z 565 [M+H]⁺

Иллюстративное соединение 23:

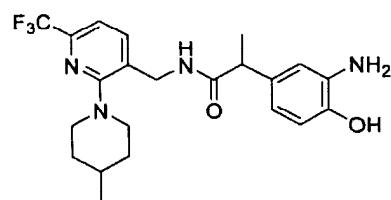
2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид



¹Н-ЯМР (CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 7.38 (s, 2H, Ar), 7.24 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 6.31 (bt, NH), 4.50 (m, 2H, CH_2NH), 3.50 (s, 2H, CH_2CO), 3.31 (m, 2H, пиперидин), 2.82 (m, 2H, пиперидин), 2.40 (s, OH), 1.77-1.10 (m, 5H, пиперидин), 0.97 (d, 3H, J = 6.6 Гц, пиперидин CH_3)
 ИК 3297, 2924, 1650, 1546, 1473, 1419, 1337, 1177, 1137 cm^{-1}
 Масс. (ББА) m/z 566 [$\text{M}+\text{H}]^+$

Иллюстративное соединение 24:

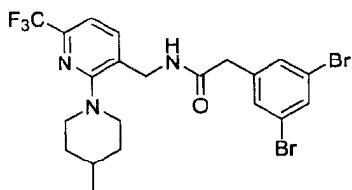
2-(3-Амино-4-гидроксифенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)пропионамид



¹Н-ЯМР (CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Гц, Ar), 6.69-6.64 (m, 2H, Ar), 6.53 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Гц, Ar), 6.07 (bt, NH), 4.42 (d, 2H, J = 5.7 Гц, CH_2NH), 3.69 (bs, NH₂), 3.59 (q, 1H, J = 7.1 Гц, CHCH_3), 3.30 (m, 2H, пиперидин), 2.79 (m, 2H, пиперидин), 1.71-1.50 (m, 6H, пиперидин & CHCH_3), 1.22 (m, 2H, пиперидин), 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Гц, CHCH_3)
 ИК 3298, 2924, 1649, 1519, 1458, 1420, 1177, 1136 cm^{-1}
 Масс. (ББА) m/z 437 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 459 [$\text{M}+\text{Na}]^+$

Иллюстративное соединение 25:

2-(3,5-Дибромфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)ацетамид



¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7.61 (t, 1H, J = 1.7 Гц), 7.54 (d, 1H, J = 7.7 Гц), 7.38 (d, 1H, J = 1.7 Гц), 7.24 (d, 1H, J = 7.7 Гц), 6.34 (bt, NH), 4.50 (d, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.33-1.13 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, J = 6.4 Гц)
 ИК 3291, 2924, 1649, 1554, 1458, 1421, 1337, 1176, 1138 см⁻¹
 Масс. (ББА) m/z 550[M+H]⁺

Следующие дополнительные иллюстративные соединения получали с помощью методик, описанных выше:

| | |
|------|---|
| [1] | 2-(4-Амино-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамид |
| [2] | 2-(3,5-Дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамид |
| [11] | 2-(3,4-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамид |
| [18] | 2-(4-Ацетамидо-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамид |
| [19] | 2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамид |
| [26] | 2-(4-Амино-3,5-дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамид |
| [27] | 2-(3-Фтор-5-гидрокси-4-нитрофенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамид |
| [33] | N-(2-Фтор-4-(1-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метиламино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)акриламид |
| [34] | N-(2-Фтор-6-йод-4-(1-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метиламино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)акриламид |

Иллюстративные соединения 28-32 и 35-38 могут быть получены подобным образом в соответствии с методиками, описанными выше.

Фармакологические данные

Средство соединений в соответствии с изобретением к ванилоидному рецептору 1 (VR1/TRPV1-рецептор) определяли, как описано выше

(Фармакологические методы I и II соответственно).

Соединения в соответствии с изобретением вышеуказанной формулы I

показывают отличное сродство к рецептору VR1/TRPV1 (таблица 1).

Таблица 1.

| Соединение Примера | K _i (Rat) Капсаицин [нМ] | K _i (Человек) Капсаицин [нМ] | IC ₅₀ (Человек) [нМ] после стимулирующего воздействия pH |
|--------------------|---|---|--|
| 2 | 60.1 | 40.6 | Нет |
| 3 | 16.7 | 4.4 | 253 |
| 4 | 80 | 34 | Нет |
| 6 | 118 | 38 | Нет |
| 7 | 63 | 30 | Нет |
| 10 | | 24.7 | Нет |
| 18 | | 25 | Нет |
| 19 | | 1.1 | 31% @ 10 мкМ; 20% @ 5 мкМ; 0% @ 1 мкМ |
| 20 | | 0.9 | 27% @ 10 мкМ; 10% @ 5 мкМ; 0% @ 1 мкМ |
| 21 | | 0.1 | 38% @ 10 мкМ; 4% @ 5 мкМ; |
| 22 | | 0.7 | 158 |
| 23 | | 0.3 | 35% @ 10 мкМ; 8% @ 5 мкМ; |
| 26 | 3.4 | 9.6 | Нет |
| 27 | 7.7 | 7.9 | 49% @ 10 мкМ; 35% @ 5 мкМ; 7% @ 1 мкМ |
| 34 | | 4.8 | Нет |

"Нет" означает "отсутствие эффекта", то есть какая-либо реакция не

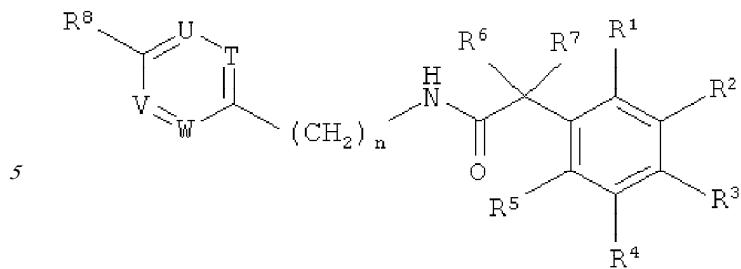
наблюдалась.

Значение после символа "@" показывает концентрацию, при которой было

определенено ингибирование (в процентах).

Формула изобретения

1. Замещенные соединения общей формулы I,



I

в которой n означает 1;

R^1 означает H; F; Cl; Br или I;

R^2 означает H; F; Cl; Br; I; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$ или $-OR^{16}$;

R^3 означает H; F; Cl; Br; I; $-NH_2$; $-NO_2$; $-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=NH)-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-C(=O)-NHR^{18}$; $-C(=O)-R^{25}$ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал, где указанные заместители независимо друг от друга выбраны из группы, включающей F; $-OH$; $-NH_2$; $-NH(C_{1-5}-\text{алкил})$ и $-N(C_{1-5}-\text{алкил})(C_{1-5}-\text{алкил})$;

R^4 означает H; F; Cl; Br; I или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^5 означает H; F; Cl; Br или I;

R^6 означает H или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^7 означает водород;

R^8 означает $-CF_3$; $-O-CF_2H$; $-O-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2H$ или незамещенный или по меньшей мере монозамещенный трет-бутильный радикал;

Т означает $C-R^{35}$;

U означает $C-R^{36}$;

V означает N или $C-R^{37}$;

W означает $C-R^{38}$;

R^{13} означает незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 5-14-членный арильный радикал; или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^{16} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^{18} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал; незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 5-14-членный арильный или гетероарильный радикал; или ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный циклоалифатический радикал, необязательно содержащий по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца;

R^{25} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^{35} означает H или незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 5-14-

членный арильный или гетероарильный радикал, который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или по меньшей мере монозамещенной моноциклической или полициклической кольцевой системой, и/или может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или по меньшей мере монозамещенную C_{1-6} -алкиленовую группу или C_{2-6} -алкениленовую группу или C_{2-6} -алкиниленовую группу;

R^{36} означает H или незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 5-14-членный арильный или гетероарильный радикал, который может быть сконденсирован с насыщенной или ненасыщенной, незамещенной или по меньшей мере монозамещенной моноциклической или полициклической кольцевой системой, и/или может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или по меньшей мере монозамещенную C_{1-6} -алкиленовую группу или C_{2-6} -алкениленовую группу или C_{2-6} -алкиниленовую группу;

R^{37} означает H;

R^{38} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный алифатический C_{1-10} радикал; незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 5-14-членный арильный или гетероарильный радикал, который может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или по меньшей мере монозамещенную C_{1-6} -алкиленовую группу или C_{2-6} -алкениленовую группу или C_{2-6} -алкиниленовую группу; ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный циклоалифатический радикал, необязательно имеющий по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, каждый из которых присоединен к материнской структуре через атом углерода в кольце циклоалифатического радикала; NHR^{39} , $NR^{40}R^{41}$, OR^{42} или SR^{43} ;

R^{39} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^{40} и R^{41} вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца образуют насыщенный или ненасыщенный 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный гетероциклоалифатический радикал, который является незамещенным или замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R^{57} и необязательно имеет по меньшей мере один дополнительный гетероатом в качестве члена кольца;

R^{42} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал; ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный циклоалифатический радикал, необязательно имеющий по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, который может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или по меньшей мере монозамещенную C_{1-6} -алкиленовую группу или C_{2-6} -алкениленовую группу или C_{2-6} -алкиниленовую группу;

R^{43} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал; ненасыщенный или насыщенный, незамещенный или по меньшей мере монозамещенный 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный циклоалифатический радикал, необязательно имеющий по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, который может быть присоединен через линейную или разветвленную, незамещенную или по меньшей мере монозамещенную C_{1-6} -алкиленовую группу или 2-6-членную гетероалкиленовую

группу;

R^{57} означает $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$ или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

R^{59} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал; и

R^{60} означает линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный алифатический C_{1-10} радикал;

где каждый из вышеупомянутых алифатических C_{1-10} радикалов и трет-бутильных 10 радикалов необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-O(C_{1-5}алкил)$, $-NH(C_{1-5}алкил)$ и $-N(C_{1-5}алкил)(C_{1-5}алкил)$;

каждая из вышеупомянутых 2-6-членных гетероалкиленовых групп,

15 $C_{1-6}алкиленовых$ групп и $C_{2-6}алкениленовых$ групп и $C_{2-6}алкиниленовых$ групп необязательно может быть замещенной 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-O(C_{1-5}алкил)$, $-NH(C_{1-5}алкил)$ и $-N(C_{1-5}алкил)(C_{1-5}алкил)$;

20 каждая из вышеупомянутых гетероалкиленовых групп необязательно имеет 1, 2, или 3 гетероатом(а), независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода, серы и азота (NH) в качестве звена(ьев);

25 каждый из вышеупомянутых (гетеро)циклоалифатических радикалов необязательно замещен 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-O-C_{1-5}-алкила$, $-NH_2$, $-O-CF_3$, $-NH-C_{1-5}-алкила$ и $-N(C_{1-5}алкил)_2$;

30 и, если не определено иное, каждый из вышеупомянутых (гетеро)циклоалифатических радикалов необязательно может иметь 1, 2, или 3 (дополнительных) гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

и каждый из вышеупомянутых арильных или гетероарильных радикалов необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-5}-алкил)$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-S-(C_{1-5}-алкил)$, $C_{1-5}-алкила$, $-NH(C_{1-5}алкил)$, $-N(C_{1-5}алкил)_2$, $-NH-S(=O)_2-(C_{1-5}-алкил)$, $-C(=O)-(C_{1-5}-алкил)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-(C_{1-5}-алкил)$ и $-C(=O)-N-(C_{1-5}алкил)_2$; и

40 каждый из вышеупомянутых гетероарильных радикалов может необязательно иметь 1, 2, 3, 4, или 5 гетероатом(а), независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в качестве члена(ов) кольца;

45 каждое необязательно в виде одного из его чистых стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, его рацематов или в виде смеси стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или каждое в виде соответствующих солей, или каждого в виде соответствующих сольватов.

2. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что

п означает 1;

50 R^1 означает H; F; Cl; Br или I;

R^2 означает H; F; Cl; Br; I; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$ или $-OR^{16}$;

R^3 означает H; F; Cl; Br; I; $-NH_2$; $-NO_2$; $-OH$; $-C(=O)-NH_2$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$ или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила,

-CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, н-пропила, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила;

5 R⁴ означает H; F; Cl; Br; I или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила;

10 R⁵ означает H; F; Cl; Br или I;

R⁶ означает H или алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, метила, этила и н-пропила;

15 R⁷ означает H;

R⁸ означает -CF₃; -O-CFH₂; -O-CF₂H; -CFH₂; -CF₂H или трет-бутильный радикал, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br,

15 I, -CN, -OH, -NH₂, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -NH-CH₃ и -NH-C₂H₅;

20 Т означает C-R³⁵;

У означает C-R³⁶;

В означает N или C-R³⁷;

25 W означает C-R³⁸;

R¹³ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, этенила, пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-пентенила и 3-пентенила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из фенила и нафтила, которые могут быть незамещенными или необязательно замещенными 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -

30 CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -OCF₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂;

40 R¹⁶ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, н-пропила, изопропила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, этенила, пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-пентенила и 3-пентенила;

45 R³⁵ означает H;

R³⁶ означает H; и

50 R³⁷ означает H;

R³⁸ означает -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴² или -SR⁴³; или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогексенила, имидазолидинила, тетрагидрофуринила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азепанила, диазепанила, азоканила и тиоморфолинила, каждый из которых присоединен к основному скелету через атом углерода колец вышеупомянутых радикалов или через -(CH=CH)-, -C≡C или -C≡C-CH₂- группу и является незамещенным или

необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -CN, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из (1,3)-бензодиоксолила, (1,4)-бензодиоксанила, тетразолила, (2,3)-дигидротиено[3.4-b][1.4]диоксиина, бензо[b]фуанила, фенила, нафтила, тиофенила, фуанила, пирролила, пиразолила, пиразинила, пиридинила, триазолила, пиридинила, имидазолила, индолила, изоиндолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, пиридазинила, пиразинила, пиридинила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила и изохинолинила, каждый из которых может быть присоединен через -(CH=CH)-, -C≡C-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃ группу и/или является незамещенным или необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)-(C₂H₅), -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O₂)-C₂H₅, -NH-S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂;

R³⁹ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, этенила, пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-пентенила, и 3-пентенила;

R⁴⁰ и R⁴¹ вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из 3-аза-бицикло[3.1.1]гептила, 6-азаспиро[2.5]октила, 3-аза-бицикло[3.2.1]октила, 6-аза-бицикло[3.3.1]гептила, 8-аза-бицикло[3.2.1]октила, 1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-енила, азоканила, изоиндолила, индолила, (1,2,3,6)-тетрагидропиридинила, (4,5,6,7)-тетрагидроизоксазоло[5.4-с]пиридинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила, диазепанила и тиоморфолинила, чья гетероциклоалифатическая часть в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R⁵⁷;

R⁴² означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, этенила, пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-пентенила, и 3-пентенила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила, циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, имидазолидинила, тетрагидрофуанила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азепанила, диазепанила, азоканила и тиоморфолинила, каждый из которых может быть присоединен через -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃ группу и/или может быть незамещенным или необязательно замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃;

5 R^{43} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-иля, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила, этенила, пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-пентенила, и 3-пентенила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила, циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, имидазолидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, 10 пиперидинила, морфолинила, пiperазинила, азепанила, диазепанила, азоканила и тиоморфолинила, каждый из которых может быть присоединен через $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3$ группу и/или может быть незамещенным или необязательно замещенным 1, 2, 3, 4 15 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-O-CF_3$;

15 R^{57} означает $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$, или алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

20 R^{59} означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила; и

25 R^{60} означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила, и изобутила;

30 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

3. Соединения по п.1 или 2, отличающиеся тем, что

п означает 1;

R^1 означает H ; F ; Cl ; Br или I ;

R^2 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$ или $-OR^{16}$;

35 R^3 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-NO_2$; $-NH_2$; $-OH$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; или радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила;

R^4 означает H ; F ; Cl ; Br ; I ; или радикал, выбранный из группы, состоящей из

40 метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила;

R^5 означает H ; F ; Cl ; Br или I ;

45 R^6 означает H или алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, метила, этила и н-пропила;

R^7 означает H ;

R^8 означает $-CF_3$; трет-бутил или $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$;

50 Т означает $C-R^{35}$ и У означает $C-R^{36}$ и В означает N и W означает $C-R^{38}$; или

Т означает $C-R^{35}$ и У означает $C-R^{36}$ и В означает $C-R^{37}$ и W означает $C-R^{38}$;

R^{13} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-

ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила и этенила;

5 R^{16} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гептила, 4-гептила, н-октила, н-нонила, 5-нонила, (2,6)-диметил-гепт-4-ила, 3-метилбутила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила и этенила;

R^{35} означает H;

R^{36} означает H;

R^{37} означает H;

10 R^{38} означает $-NHR^{39}$; $-NR^{40}R^{41}$; $-OR^{42}$ или $-SR^{43}$; или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогексенила, имидазолидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пiperазинила, азепанила,

15 диазепанила, азоканила и тиоморфолинила, каждый из которых присоединен к материнской структуре через атом углерода колец вышеупомянутых остатков;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из фенила, тиофенила, фуранила, пирролила, пиразолила, пиразинила, пириамида, имидазолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, пиридазинила, пиразинила и 20 имидазидинила, каждый из которых необязательно может быть замещенным 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-OCF_3$, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, и н-пентила;

25 R^{40} и R^{41} вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из 3-аза-бицикло[3.1.1]гептила, 6-азаспиро[2.5]октила, 3-аза-бицикло[3.2.1]октила, 6-аза-бицикло[3.3.1]гептила, 8-аза-бицикло[3.2.1]октила, 1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-енила, азоканила, изоиндолила, индолила, (1,2,3,6)-тетрагидропиридинила, (4,5,6,7)-тетрагидроизоксазоло[5.4-с]пиридинила, пирролидинила, пиперидинила, пiperазинила, морфолинила, азепанила, диазепанила, и тиоморфолинила, чья гетероциклоалифатическая часть в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R^{57} ;

30 R^{42} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила,

40 циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, имидазолидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пiperазинила, азепанила, диазепанила, азоканила и тиоморфолинила;

45 R^{43} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила, (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1Н-инденила, циклопропила, оксетанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила,

50 имидазолидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пiperазинила, азепанила, диазепанила, азоканила и тиоморфолинила;

R^{57} означает $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$, или алкильный радикал, выбранный из группы,

состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила и изобутила;

⁵ R⁵⁹ означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила и изобутила;

⁶⁰ R⁶⁰ означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила и изобутила;

¹⁰ в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

4. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что

¹⁵ n означает 1;

R¹ означает H; F; Cl; Br или I;

R² означает H; F; Cl; Br; I; -OH; -NH₂ или -OR¹⁶;

R³ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил, -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;

²⁰ R⁴ означает H; F; Cl; Br; I; метил, этил;

R⁵ означает H; F; Cl; Br или I;

R⁶ означает H или алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, метила, этила и н-пропила;

²⁵ R⁷ означает H;

R⁸ означает -CF₃; трет-бутил;

T означает C-R³⁵ и U означает C-R³⁶ и V означает N и W означает C-R³⁸; или

T означает C-R³⁵ и U означает C-R³⁶ и V означает C-R³⁷ и W означает C-R³⁸;

³⁰ R¹³ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенила;

³⁵ R¹⁶ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила и этенил;

R³⁵, R³⁶ и R³⁷ каждый означает H;

R³⁸ означает -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴²; -SR⁴³;

⁴⁰ R³⁹ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

⁴⁵ R⁴² означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила;

⁵⁰ R⁴³ означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила;

или R^{40} и R^{41} образуют, вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца, радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и азепанила, чья 5 гетероциклоалифатическая часть в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R^{57} ;

и R^{57} означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила и изобутила;

каждое необязательно в виде одного из его чистых стереоизомеров, в частности 10 его энантиомеров или диастереоизомеров, его рацематов или в виде смеси стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или каждое в виде соответствующих солей, или каждое в виде соответствующих сольватов.

15 5. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что

п означает 1;

R^1 означает H; F; Cl; Br или I;

R^2 означает H; F; Cl; Br; I; -OH; -NH₂ или -OR¹⁶;

20 R^3 означает H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -OH; -NH₂; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶;

R^4 означает H; F; Cl; Br; I; метил;

R^5 означает H; F; Cl; Br или I;

25 R^6 означает H или алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, метила, этила и н-пропила;

R^7 означает H;

R^8 означает -CF₃; трет-бутил;

30 Т означает C-R³⁵ и U означает C-R³⁶ и V означает N и W означает C-R³⁸;
или Т означает C-R³⁵ и U означает C-R³⁶ и V означает C-R³⁷ и W означает C-R³⁸;

R^{13} и R^{16} каждый независимо означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

R^{35} , R^{36} и R^{37} каждый означает H;

35 R^{38} означает -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴²; -SR⁴³;

R^{39} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

40 R^{42} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила;

45 R^{43} означает радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 3-пентила, н-гексила и (3,3)-диметилбутила;

или радикал, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила;

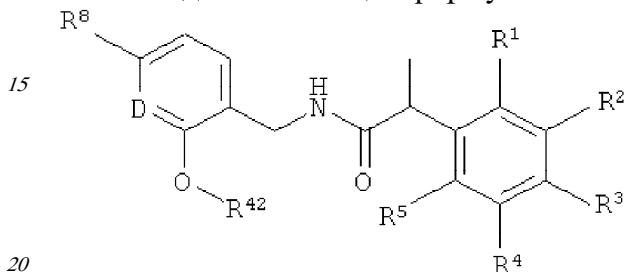
50 или R^{40} и R^{41} вместе со связующим атомом азота в качестве члена кольца образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила,

пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и азепанила, гетероциклоалкифатическая часть которого в каждом случае может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3, 4, или 5 радикалами R⁵⁷;

и R⁵⁷ означает алкильный радикал, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, трет-бутила, н-бутила, втор-бутила и изобутила;

каждое необязательно в виде одного из его чистых стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, его рацематов или в виде смеси стереоизомеров, в частности его энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или каждое в виде соответствующих солей, или каждое в виде соответствующих сольватов.

6. Соединения общей формулы Ia по п.1,



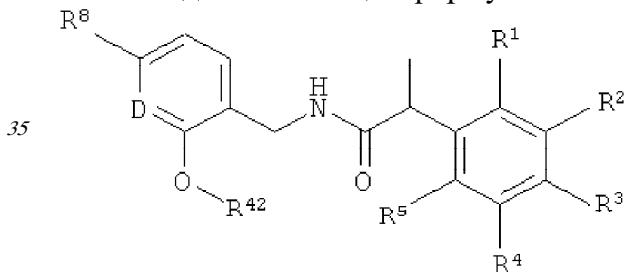
Ia

в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ и R⁴² имеют значения, определенные в п.3;

25 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде

30 соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

7. Соединения общей формулы Ia по п.1,



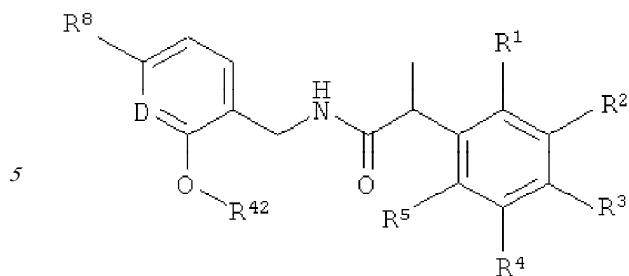
40 Ia

в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.4;

45 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде

соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

50 8. Соединения общей формулы Ia по п.1,

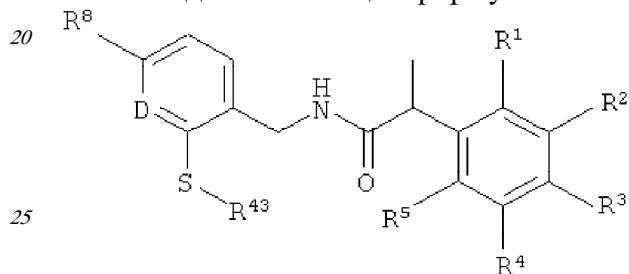


Ia

10 в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.5;

15 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

9. Соединения общей формулы Ib по п.1,

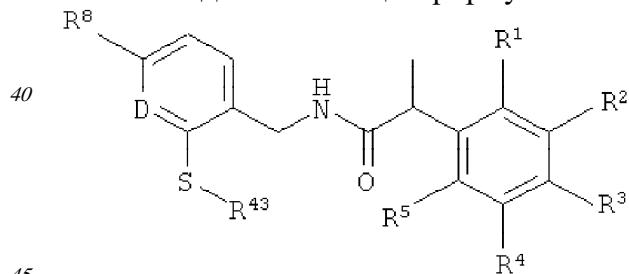


Ib

30 в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.3;

35 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

10. Соединения общей формулы Ib по п.1,



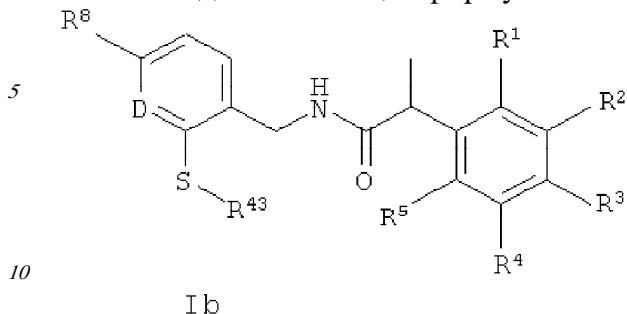
Ib

в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.4;

50 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде

соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

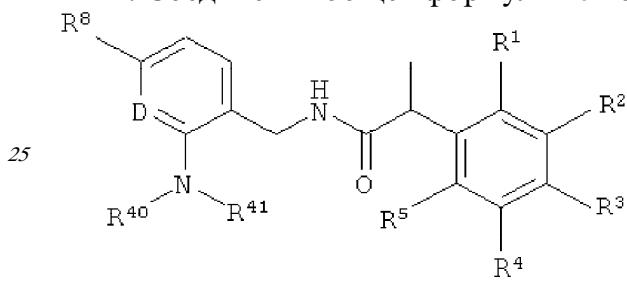
11. Соединения общей формулы Ib по п.1,



в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.5;

15 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

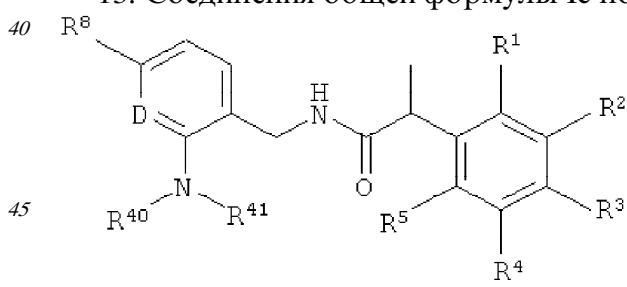
20 12. Соединения общей формулы Ic по п.1,



в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.3;

35 в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

40 13. Соединения общей формулы Ic по п.1,

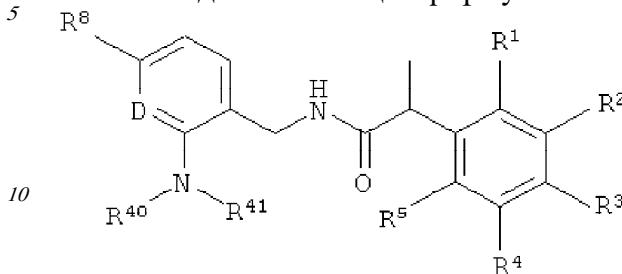


50 в которой D означает N или CH; и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, и R⁴² имеют значения, определенные в п.4;

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде

смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

14. Соединения общей формулы Ic по п.1,



Ic

15 в которой D означает N или CH; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8$, и R^{42} имеют значения, определенные в п.5;

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

15. Соединения по п.1, выбранные из группы, состоящей из

- 25 [1] 2-(4-Амино-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
[2] 2-(3,5-Дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
[3] 2-(4-Амино-3-бром-5-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
[4] 2-(3-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-
ил)метил)ацетамида,
[5] 2-(2,4-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
[6] 2-(2,6-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
[7] 2-(2,5-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
[8] 2-(4-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-
ил)метил)ацетамида,
[9] 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
[10] 2-(3,5-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
[11] 2-(3,4-Дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-
(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
[12] 2-(4-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-
ил)метил)пропанамида,
[13] 2-(3-Фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-
ил)метил)пропанамида,
[14] 2-(3,4-Диаминофенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-

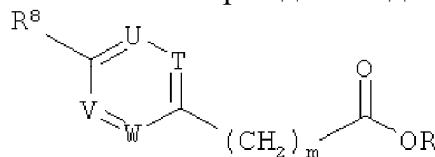
- (трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [15] N-(2-Бутокси-6-трет-бутилпиридин-3-илметил)-2-(3,4-диаминофенил)-пропионамида,
- [16] N-((6-трет-Бутил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3,4-диаминофенил)пропанамида,
- [17] N-((6-трет-Бутил-2-(циклогексилтио)пиридин-3-ил)метил)-2-(3,4-диаминофенил)пропанамида,
- [18] 2-(4-Ацетамидо-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [19] 2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [20] 2-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [21] 2-(3-Бром-4-гидрокси-5-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
- [22] 2-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
- [23] 2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)ацетамида,
- [24] 2-(3-Амино-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [25] 2-(3,5-Дибромфенил)-N-(4-метил-6'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-3'-илметил)-ацетамида,
- [26] 2-(4-Амино-3,5-дифторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [27] 2-(3-Фтор-5-гидрокси-4-нитрофенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [28] 2-(3-Хлор-4-(метилтио)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [29] 2-(3-Хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [30] 2-(3-Фтор-4-(метилтио)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [31] 2-(3-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [32] 2-(4-(N,N-Диметилсульфамоил)-3-фторфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [33] N-(2-Фтор-4-(1-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метиламино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)акриламида,
- [34] N-(2-Фтор-6-йод-4-(1-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метиламино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)акриламида,
- [35] 2-(4-Метокси-3,5-диметилфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [36] 2-(3,5-Дифтор-4-метоксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [37] 2-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,
- [38] 2-(3,5-Дифтор-4-гидроксифенил)-N-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пропанамида,

в каждом случае, необязательно в виде одного из их чистых стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, или их рацематов, или в виде смеси стереоизомеров, в частности их энантиомеров или диастереоизомеров, при любом соотношении компонентов смеси, или в каждом случае в виде соответствующих солей, или в каждом случае в виде соответствующих сольватов.

16. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что в FLIPR-анализе с использованием клеток CHO-K1, которые были трансфрированы геном человека VR1 в концентрации ниже 2000 нМ, предпочтительно ниже 1000 нМ, более 10 предпочтительно ниже 300 нМ, еще более предпочтительно ниже 100 нМ, все же более предпочтительно ниже 75 нМ, чрезвычайно предпочтительно ниже 50 нМ и наиболее предпочтительно ниже 10 нМ, они вызывают 50-процентное замещение капсаицина, присутствующего в концентрации 100 нМ.

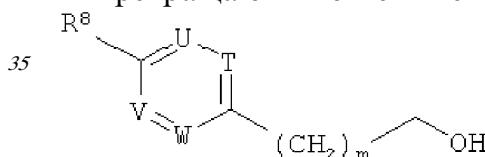
17. Способ получения соединения по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение общей формулы II,



II

25 в которой R⁸, U, T, V, и W имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, т означает 0, 1, 2, или 3, и R означает водород или линейный или разветвленный C₁₋₆-алкильный радикал, в реакционной среде, в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, выбранного из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, алюмогидрида лития, тетрагидробората натрия и гидрида ди(изобутил)алюминия,

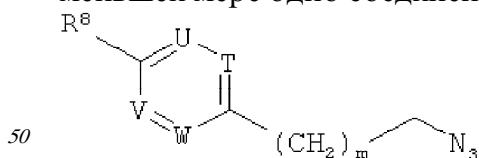
30 превращают в по меньшей мере одно соединение общей формулы III,



40 III

в которой R⁸, U, T, V, и W имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и т означает 0, 1, 2, или 3, и его необязательно очищают и/или выделяют,

45 и по меньшей мере одно соединение общей формулы III в реакционной среде в присутствии дифенилфосфорилазида или в присутствии HN₃, превращают в по меньшей мере одно соединение общей формулы IV



IV

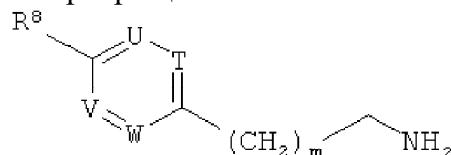
в которой R⁸, U, T, V, и W имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и т означает 0, 1, 2, или 3, и его необязательно очищают и/или выделяют,

и по меньшей мере одно соединение общей формулы IV в реакционной среде в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, выбранного из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, алюмогидрида лития, тетрагидробората натрия, и гидрида ди(изобутил)алюминия,

или в реакционной среде в присутствии катализатора, предпочтительно в присутствии катализатора на основе платины или палладия, более предпочтительно в присутствии палладия на угле, и в присутствии водорода или в присутствии гидразина,

или в реакционной среде в присутствии трифенилфосфина

превращают в по меньшей мере одно соединение общей формулы V,

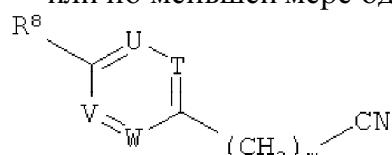


20

V

в которой R⁸, U, T, V, и W имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и т означает 0, 1, 2, или 3, и его необязательно очищают и/или выделяют,

или по меньшей мере одно соединение общей формулы VI



30

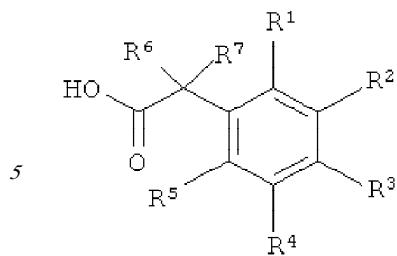
VI

в которой R⁸, U, T, V, и W имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и т означает 0, 1, 2, или 3, в реакционной среде,

в присутствии по меньшей мере одного катализатора, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного катализатора на основе палладия или платины, более предпочтительно в присутствии палладия на угле, под защитной атмосферой водорода, необязательно в присутствии по меньшей мере одной кислоты, предпочтительно в присутствии соляной кислоты,

или в присутствии по меньшей мере одного восстановителя, выбранного из группы, состоящей из $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, алюмогидрида лития, и тетрагидробората натрия, необязательно в присутствии NiCl_2 ,

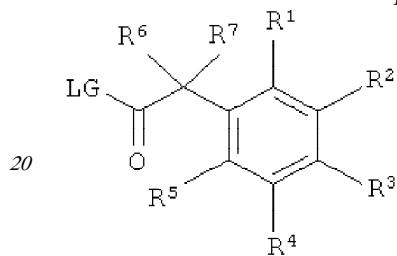
45 превращают в по меньшей мере одно соединение общей формулы V, необязательно в виде соответствующей соли, предпочтительно в виде соответствующего гидрохлорида, и его необязательно очищают и/или выделяют, и по меньшей мере одно соединение общей формулы V вводят в реакцию с по меньшей мере одним соединением общей формулы VII,



VII

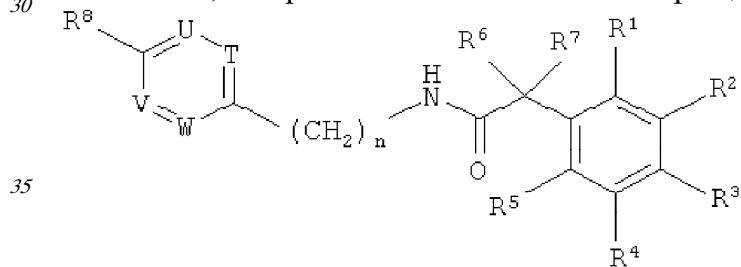
10 в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и R^7 имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, в реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного пригодного агента сочетания, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания,

15 или с по меньшей мере одним соединением общей формулы VIII,



VIII

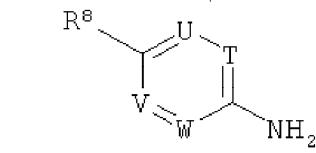
25 в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и R^7 имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и LG означает уходящую группу, предпочтительно атом хлора или брома, в реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания, с образованием по меньшей мере одного соединения общей формулы I,



I

40 в которой T , U , V , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , и R^8 , имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и n означает 1, и его необязательно очищают и/или выделяют.

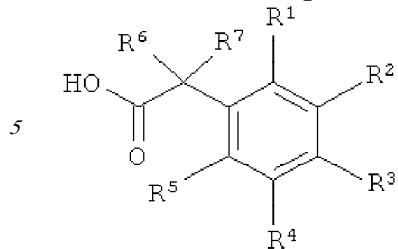
45 18. Способ получения по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение общей формулы X,



X

в которой R^8 , U , T , V , и W имеют значения, определенные в любом из пп.

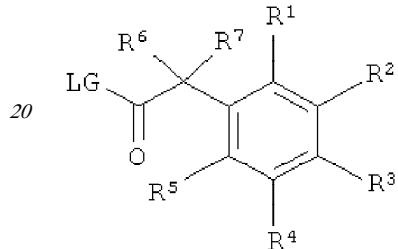
1-16, вводят в реакцию с по меньшей мере одним соединением общей формулы VII,



10 VII

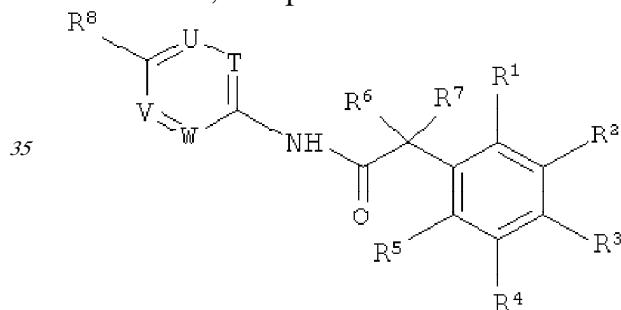
15 в которой R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, и R⁷, имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, в реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного пригодного агента сочетания, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания,

или с по меньшей мере одним соединением общей формулы VIII,



25 VIII

30 в которой R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, и R⁷ имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и LG означает уходящую группу, предпочтительно атом хлора или брома, в реакционной среде, необязательно в присутствии по меньшей мере одного основания, с образованием по меньшей мере одного соединения общей формулы Im,



40

Im

45 в которой T, U, V, W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, и R⁸ имеют значения, определенные в любом из пп.1-16, и его необязательно очищают и/или выделяют.

50 19. Лекарственное средство для лечения нарушений или заболеваний, которые по меньшей мере частично опосредуются ванилоидными рецепторами 1 (VR1/TRPV1 рецепторы), включающее по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-16 и необязательно одно или несколько физиологически совместимых вспомогательных веществ.

20. Лекарственные средства по п.19 для лечения и/или профилактики какого-либо одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из боли, предпочтительно боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли,

хронической боли, невропатической боли и висцеральной боли; артралгии; гипералгезии; аллодинии; каузалгии и мигрени.

21. Лекарственные средства по п.19 для лечения и/или профилактики какого-либо одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из состояний депрессии; нервных расстройств; травм нервной системы; нейродегенеративных расстройств, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и болезни Хантингтона; когнитивной дисфункции, предпочтительно состояний когнитивной недостаточности, более предпочтительно расстройств памяти и эпилепсии.

22. Лекарственные средства по п.19 для лечения и/или профилактики какого-либо одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из заболеваний дыхательных путей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из астмы, бронхита и пневмонии; кашля; недержания мочи; гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП); нарушений и/или травм желудочно-кишечного тракта; язв двенадцатиперстной кишки; язв желудка; колитного синдрома; апоплексических ударов; раздражений слизистой оболочки глаз; кожных раздражений; невротических кожных состояний; аллергических кожных болезней; псориаза; витилиго; простого герпеса; воспалений, предпочтительно воспалений кишечника, глаз, мочевого пузыря, кожи, или слизистой оболочки носа; диареи; зуда; остеопороза; артрита; остеоартрита; ревматических нарушений; нарушений в приеме пищи, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из булимии, кахексии, анорексии, и ожирения; зависимости от лекарственных средств; злоупотребления лекарственными средствами; явлений отмены после привыкания к лекарственным средствам; развития стойкости к лекарственным средствам, в частности к природным или синтетическим опиоидам; наркомании; злоупотребления наркотиками; явлений отмены после привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю; для стимулирования диуреза; для уменьшения чрезмерной экскреции натрия с мочой; для регуляции сердечно-сосудистой системы; для повышения внимания; для лечения ран и/или ожогов; для лечения разрывов нервов; для повышения либидо; для модулирования двигательной активности; для анксиолизиса; для местной анестезии и/или для подавления нежелательных побочных эффектов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из гипертермии, гипертензии, и бронхиального спазма, как, например, вызванных введением агонистов ванилоидного рецептора 1 (VR1/TRPV1 рецептор), предпочтительно выбранных из группы, состоящей из капсацина, резинифератоксина, олванила, арванила, SDZ-249665, SDZ-249482, нуванила и капсаванила.

23. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-16 для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики какого-либо одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из боли, предпочтительно боли, выбранной из группы, состоящей из острой боли, хронической боли, невропатической боли, и висцеральной боли; артралгии; гипералгезии; аллодинии; каузалгии и мигрени.

24. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-16 для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики какого-либо одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из состояний депрессии; нервных расстройств; травм нервной системы; нейродегенеративных расстройств, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из рассеянного

склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и болезни Хантингтона; когнитивной дисфункции, предпочтительно состояний когнитивной недостаточности, более предпочтительно расстройств памяти и эпилепсии.

25. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-16 для изготавления лекарственного средства для лечения и/или профилактики какого-либо одного или нескольких нарушений, выбранных из группы, состоящей из заболеваний дыхательных путей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из астмы, бронхита и пневмонии; кашля; недержания мочи; гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП); нарушений и/или травм желудочно-кишечного тракта; язв двенадцатиперстной кишки; язв желудка; колитного синдрома; апоплексических ударов; раздражений слизистой оболочки глаз; кожных раздражений; невротических кожных состояний; аллергических кожных болезней; псориаза; витилиго; простого герпеса; воспалений, предпочтительно воспалений кишечника, глаз, мочевого пузыря, кожи, или слизистой оболочки носа; диареи; зуда; остеопороза; артрита; остеоартрита; ревматических нарушений; нарушений в приеме пищи, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из булимии, кахексии, анорексии, и ожирения; зависимости от лекарственных средств; злоупотребления лекарственными средствами; явлений отмены после привыкания к лекарственным средствам; развития стойкости к лекарственным средствам, в частности к природным или синтетическим опиоидам; наркомании; злоупотребления наркотиками; явлений отмены после привыкания к наркотическим средствам; алкогольной зависимости; злоупотребления алкоголем и явлений отмены после привыкания к алкоголю; для стимулирования диуреза; для уменьшения чрезмерной экскреции натрия с мочой; для регуляции сердечно-сосудистой системы; для повышения внимания; для лечения ран и/или ожогов; для лечения разрывов нервов; для повышения либидо; для модулирования двигательной активности; для анксиолизиса; для местной анестезии и/или для подавления нежелательных побочных эффектов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из гипертермии, гипертензии, и бронхиального спазма, как, например, вызванных введением агонистов ванилоидного рецептора 1 (VR1/TRPV1 рецептор), предпочтительно выбранных из группы, состоящей из капсацина, резинифератоксина, олванила, арванила, SDZ-249665, SDZ-249482, нуванила и капсаванила.

40

45

50