

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036824**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.24

(21) Номер заявки
201892684

(22) Дата подачи заявки
2017.05.23

(51) Int. Cl. **C07D 487/08** (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **[8-(ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-3,8-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТ-3-ИЛ](1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ)МЕТАНОНЫ**

(31) 16171538.8; 16178891.4

(32) 2016.05.26; 2016.07.11

(33) EP

(43) 2019.06.28

(86) PCT/EP2017/062359

(87) WO 2017/202817 2017.11.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Коппитц Маркус, Зибенайхер
Хольгер, Штойбер Хольгер, Тер Лак
Антониус, Нуббемайер Райнхард,
Роттманн Антье, Ирльбахер Хорст,
Бадер Беньямин, Петерс Михаэле,
Вагенфельд Андреа, Теребеш
Ильдико (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов

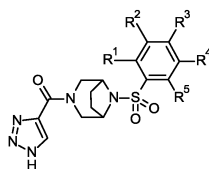
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A2-2008024284
DANIEL M. HEINRICH ET AL.: "Synthesis and structure-activity relationships for 1-(4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrrolidin-2-ones as novel non-carboxylate inhibitors of the aldoketo reductase enzyme AKR1C3", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 738-744, XP055280249, FR ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.01.047 cited in the application the whole document

STEPHEN M.F. JAMIESON ET AL.: "3-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylsulfonyl)benzoic Acids: Highly Potent and Selective Inhibitors of the Type 5 17-[beta]-Hydroxysteroid Dehydrogenase AKR1C3", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 17, 13 September 2012 (2012-09-13), pages 7746-7758, XP055280255, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3007867 cited in the application the whole document

WO-A2-2007124423

(57) Изобретение охватывает соединения [8-(фенилсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола общей формулы (I)



(I)

в которой R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, указанные в настоящей заявке, способы приготовления указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для приготовления указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для приготовления фармацевтических композиций для лечения или профилактики нарушений, в особенности гинекологических нарушений, гиперпролиферативных нарушений, метаболических нарушений или воспалительных нарушений в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

B1

036824

036824

B1

Настоящее изобретение охватывает соединения [8-(фенилсульфонил)-3,8-диазобифен-3-ил](1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанона общей формулы (I), как описано и определено в настоящей заявке, способы приготовления указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для приготовления указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для приготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, в особенности у млекопитающих, таких как, но не ограничиваясь только ими, гинекологические нарушения, гиперпролиферативные нарушения, метаболические нарушения или воспалительные нарушения.

Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединения [8-(фенилсульфонил)-3,8-диазобифен-3-ил](1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанона общей формулы (I), которые ингибируют ферментативную активность AKR1C3.

Представитель C3 семейства альдо-кето редуктазы 1 (AKR1C3 также называется тип 5 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназа (17-бета-HSD5)) является представителем суперсемейства ферментов альдо-кето редуктазы (AKR), которые восстанавливают альдегид/кето группу в стероидных гормонах в соответствующий спирт и, таким образом, играют важную роль в метаболизме/активации/деактивации андрогена, прогестерона и эстрогена.

AKR1C3 обладает активностями 3 α -HSD (активность гидроксистероид дегидрогеназы), 17 β -HSD, 20 α -HSD и простагландин (PG) F синтеза. Она катализирует превращение эстрона (слабая эстрогенная активность) в эстрадиол (сильная эстрогенная активность), превращение прогестерона (сильная антиэстрогенная активность) в 20-альфа-гидроксипрогестерон (слабая антиэстрогенная активность) и превращение андростендиона в тестостерон (Labrie и др. *Front Neuroendocrinol.* 2001, 22(3): 185-212). Кроме того, AKR1C3 катализирует превращение PGH₂ в PGF₂ α и PGD₂ в 11 β -PGF₂, оба эти вещества известны как стимуляторы воспаления и пролиферации. Кроме того, также было показано, что AKR1C3 метаболизирует широкий спектр карбонильных соединений и ксенобиотиков, включая клинически вводимые антрациклины (Bains и др. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 2010, 335: 533-545; Novona и др. *Toxicol Lett.* 2008, 181:1-6; Hofman и др. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2014, 278: 238-248).

AKR1C3 принимает участие в некоторых патологических состояниях/заболеваниях:

Эндометриозы.

Эндометриоз представляет собой хроническое, главным образом эстрогензависимое воспалительное заболевание, которое характеризуется наличием эндометриальной ткани за пределами полости матки. Основными симптомами эндометриоза являются хроническая тазовая боль и недостаточность репродуктивной функции.

Депривация эстрогена (E2) является клинически подтвержденной концепцией и лежит в основе первичного механизма действия для фармакологического лечения эндометриоза. Кроме системных уровней эстрогена, существует увеличивающееся число доказательств о том, что локально доставляемый эстроген способствует росту эндометриоидных очагов. В последнее время были описаны высокие внутритканевые концентрации эстрогена в эндометриоидных очагах, подтверждая высокий локальный синтез эстрогена при эндометриозе (Huhtinen и др. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97(11):4228-4235). Таким образом, ингибирование локальной продукции E2 в эндометриоидных очагах рассматривается как чрезвычайно привлекательный механизм действия при лечении эндометриоза.

AKR1C3 в высоких уровнях экспрессируется в эндометриоидных очагах и только в незначительном количестве обнаруживается в яичниках (Smuc и др. *Mol Cell Endocrinol.* 2009, 301(1-2):59-64). В скоординированном действии с CYP19A1 (ароматаза) полагают, что AKR1C3 является ключевым ферментом в локальной продукции E2 в эндометриоидных очагах, создавая проэстрогенную окружающую среду, таким образом стимулируя пролиферацию в чувствительных к эстрогену эндометриоидных клетках. Следовательно, ингибирование AKR1C3 будет приводить к снижению локальных внутритканевых уровней E2 и, таким образом, снижать пролиферацию эндометриоидных очагов. Влияние на продукцию эстрогенов в яичниках не предполагаются, поскольку AKR1C3 только в небольших количествах экспрессируется в яичниках и 17 β HSD1 представляет собой доминантную гидроксистероид дегидрогеназу яичников.

AKR1C3 также представляет собой PGF₂а синтазу и, кроме повышенного регулирования AKR1C3 в эндометриоидных очагах, было показано, что уровни PGF₂а существенно более высокие как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии, полученном от женщин с перитонеальным эндометриозом, чем в сходных тканях, полученных от женщин с эндометриомой яичника (Sinreih и др. *Chemico-Biological Interactions* 2015, 234:320-331). Полагают, что PGF₂а в эндометриоидных тканях способствует воспалению, боли и пролиферации у пациентов с эндометриозом, и полагают, что AKR1C3, экспрессируемый в эндометриоидных очагах, способствует высокому локальному уровню PGF₂а в эндометриоидных тканях.

AKR1C3 ингибирование имеет потенциал облегчать пролиферацию, боль и воспаление у пациентов с эндометриозом путем локального уменьшения уровней E2, тестостерона и PGF₂а в эндометриоидных тканях.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ):

СПКЯ представляет собой распространенное эндокринное нарушение, поражающее вплоть до 10% женщин репродуктивного возраста. Он клинически связан с ановуляторным бесплодием, дисфункциональным кровотечением, избытком андрогена, гиперинсулиемией и резистентностью к инсулину, ожирением и метаболическим синдромом (Dunaif и др. *Endocrine Rev.* 1997, 18:774-800). Были описаны четыре основные характерные особенности СПКЯ Обществом избытка андрогена: овуляторная и менструальная дисфункция, биохимическая гиперандрогенемия, клинический гиперандрогенизм (например, акне, гирсутизм) и поликистозные яичники (Azziz и др. *Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4237-45). У подавляющего большинства женщин с СПКЯ будут присутствовать клинические признаки гиперандрогенизма, например акне, гирсутизм, или ановуляторное проявление в виде первичной недостаточности репродуктивной функции или олигоменорея (Legro и др. *N Engl J Med* 2014, 371:119-129). Женщины с СПКЯ предрасположены к нарушению толерантности к глюкозе и метаболическому синдрому (Taropel и др. *J of Clin Endocrinology and Metabolism* 2004, 89:2114-2118) с ассоциированными факторами риска для сердечно-сосудистого заболевания и, вероятно, повышенным риском дальнейших сердечно-сосудистых событий (Mani и др. *Clin Endocrinol* 2013, 78:926-934).

Гиперандрогенизм, гирсутизм и/или гиперандрогенемия являются ключевым компонентом синдрома и являются обязательными для постановки диагноза СПКЯ (Azziz и др. *Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4237-45). В то время как сывороточный тестостерон является ключевым фактором для биохимической оценки гиперандрогенемии, в последнее время появились убедительные данные о том, что андростендион является более надежным маркером связанного с СПКЯ избытка андрогена, поскольку андростендион циркулирует в высоких концентрациях у женщин с СПКЯ (Reilly и др. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, jc20133399).

СПКЯ традиционно рассматривается как нарушение в яичниках (Franks и др. *J Steroid Biochem Molecular Biology* 1999, 69:269-272). Тем не менее, повышенное внимание к экстра-яичниковому и экстра-надпочечниковому образованию андрогена при СПКЯ выделило большое значение периферических тканей, таких как образование андрогена жировыми тканями (Quinkler и др. *J of Endocrinology* 2004, 183:331-342).

AKR1C3 представляет собой андроген-активирующий фермент, известный как главным образом превращающий андростендион в тестостерон. Была описана повышенная регуляция AKR1C3 в жировой ткани у пациентов с СПКЯ, указывая на то, что AKR1C3 экспрессия в жировой ткани существенным образом способствует образованию андрогена для андростендиона у пациентов с СПКЯ. Дополнительно было показано, что экспрессия AKR1C3 в адипоцитах существенно повышается инсулином, указывая на то, что инсулин, который повышен при СПКЯ, способен запускать образование андрогена в жировой ткани путем повышения AKR1C3 активности в подкожной жировой ткани у особей женского пола (O'Reilly и др. *Lancet* 2015, 385 Suppl 1:S16).

AKR1C3 также представляет собой PGF2a синтазу и играет супрессивную роль в образовании эндогенных лигандов для рецептора, активируемого пролифератором пероксисом γ (PPAR γ), который является мишенью для лекарственных средств, повышающих чувствительность к инсулину (Spiegelman и др. *Diabetes* 1998, 47:507-514).

Селективное ингибирование AKR1C3 может предоставлять новую терапевтическую мишень для уменьшения андрогенной нагрузки и улучшать метаболический фенотип при СПКЯ (O'Reilly M1, и др. *Lancet*. 2015 385 Suppl 1:S16.; Du и др. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94(7):2594-2601).

Злокачественное новообразование.

AKR1C3 сверхэкспрессируется при различных злокачественных новообразованиях, которые включают злокачественные новообразования предстательной железы, молочной железы, матки, крови, легких, головного мозга и почек, такие как карцинома эндометрия (T.L. Rizner и др., *Mol Cell Endocrinol* 2006 248(1-2), 126-135), карцинома легких (Q. Lan и др., *Carcinogenesis* 2004, 25(11), 2177-2181), неходжкинская лимфома (Q. Lan и др., *Hum Genet* 2007, 121(2), 161-168), карцинома мочевого пузыря (J.D. Figueroa, *Carcinogenesis* 2008, 29(10), 1955-1962), хронический миелоидный лейкоз (J. Birtwistle, *Mutat Res* 2009, 662(1-2), 67-74), почечно-клеточная карцинома (J.T. Azzarello, *Int J Clin Exp Pathol* 2009, 3(2), 147-155), рак молочной железы (M.C. Byrns, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, 118(3), 177-187), в то время как его повышенная регуляция часто коррелирует с инвазивностью и агрессивностью опухолей (Azzarello и др. *Int. J. Clin. Exp. Path.* 2009, 3:147-155, Birtwistle и др. *Mutat.Res.* 2009, 662:67-74; Miller и др. *Int. J. Clin. Exp. Path.* 2012, 5:278-289). AKR1C3 способен непосредственно восстанавливать эстрон и прогестерон до 17 β -эстрадиола и 20 α -гидроксипрогестерона соответственно, таким образом потенцируя его пролиферативный сигнал (Smuc и Rizner, *Chem Biol Interact.* 2009, 178:228-33). Дополнительно, активности простагландин F синтазы для AKR1C3 катализируют превращение PGH2 в PGF2 α и PGD2 в 11 β -PGF2, оба вещества известны как стимуляторы воспаления и пролиферации. При отсутствии активности AKR1C3 PGD2 (вместо превращения в PGF2) самопроизвольно дегидратируется и перегруппировывается с образованием антипролиферативных и противовоспалительных PGJ2 изомеров, включая 15d-PGJ2. В заключение, AKR1C3 повышает пролиферативные PGF2 изомеры и снижает антипролиферативные

PGJ2 продукты, и, следовательно, AKR1C3 имеет потенциал оказывать влияние как на гормонозависимые, так и гормононезависимые злокачественные новообразования. При раке молочной железы показано, что действия AKR1C3 могут продуцировать простагландин F2 альфа (PTGFR) лиганды, активация которых приводит к выживанию клеток карциномы (Yoda T. и др., (2015) *Mol Cell Endocrinol.* 15;413:236-247).

Рак предстательной железы.

Повышенная экспрессия AKR1C3 связана с прогрессированием и агрессивностью рака предстательной железы (Stanbrough M. и др. *Cancer Res* 2006, 66:2815-25; Wako K. и др. *J Clin Pathol.* 2008, 61(4):448-54). При гормонозависимом раке предстательной железы AKR1C3 превращает андростендион в тестостерон, который, в свою очередь, избыточно активирует рецепторы андрогена и способствует росту опухоли (Penning и др. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 248(1-2): 182-91).

При кастрационно-резистентном раке предстательной железы (CRPC) AKR1C3 вовлечен во внутриопухолевый биосинтез андрогена - он облегчает превращение слабых андрогенов андростендиона (A' дион) и 5 α -андростандиона (5 α -дион) в более активные андрогены тестостерон и DHT соответственно (Liu и др. *Cancer Res.* 2015, 75(7): 1413-22; Fung и др. *Endocr Relat Cancer* 2006, 13(1), 169-180). Чрезвычайно важно, было показано, что экспрессия AKR1C3 повышена у пациентов с CRPC по сравнению с первичным раком предстательной железы (Stanbrough и др. *Cancer Res* 2006, 66: 2815-2825; Hamid и др. *Mol Med* 2012, 18:1449- 1455; Pfeiffer и др. *Mol Med* 2011, 17:657-664). Также было показано, что генетический полиморфизм в AKR1C3 гене, который кодирует AKR1C3, является независимым прогностическим фактором рака предстательной железы (Yu и др. *PLoS One* 2013, 8(1):e54627). Кроме того, полагают, что AKR1C3-зависимый синтез андрогена *de novo* является потенциальным механизмом резистентности к CYP17A1 ингибиторам, таким как абиратерон (Mostaghel и др. *Clin Cancer Res* 2011, 17:5913-5925; Cai и др. *Cancer Res* 2011, 71:6503-6513). Следовательно, AKR1C3 может представлять собой перспективную терапевтическую мишень у пациентов с CRPC (Adeniji и др. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013, 137:136-149). AKR1C3 ингибитор тестировали на пациентах с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в многоцентровом исследовании в фазе I/II. Тем не менее, было показано, что новый ингибитор биосинтеза андрогена не проявляет релевантных доказательств клинической активности (Loriot и др. *Invest New Drugs* 2014, 32:995-1004). Последние данные указывают на то, что активация AKR1C3 при CRPC является решающим механизмом резистентности, связанной с антиандрогеновой (энзалутамид) резистентностью. Может быть продемонстрировано, что предшественники андрогена, такие как холестерин, ДГЭА и прогестерон, а также андрогены существенно повышено регулируются в клетках резистентного к энзалутамиду рака предстательной железы по сравнению с родительскими клетками. Полученные данные свидетельствуют о том, что ингибирование AKR1C3 метаболического пути может действовать в качестве энзалутамид-сенситизирующей терапии и восстанавливать эффективность у пациентов с резистентным к энзалутамиду CRPC (Liu и др. *Cancer Res.* 2015, 75(7): 1413-22). Предполагается, что совместное лечение с применением AKR1C3 ингибитора будет преодолевать резистентность к энзалутамиду и улучшать выживание у пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы (Thoma и др. *Nature Reviews Urology* 2015, 12:124).

Резистентный к антрациклину рак.

Антрациклины (или антрациклиновые антибиотики) представляет собой класс лекарственных средств, которые используются при химиотерапии злокачественных новообразований и имеют происхождение из бактерии *Streptomyces bacterium Streptomyces peucetius var. caesius* (Fujiwara и др. *Critical Reviews в Biotechnology* 1985, 3(2):133). Эти соединения используются для лечения различных злокачественных новообразований, включая лейкозы, лимфомы, рак молочной железы, желудка, матки, яичников, мочевого пузыря и рак легкого. Антрациклины являются одними из наиболее эффективных противораковых лекарственных средств, которые когда-либо были разработаны. Тем не менее, клинический успех антрациклинов для лечения злокачественных новообразований омрачается резистентностью к лекарственным средствам. Становится широко распространенным, что повышенное ферментативное восстановление антрациклинов до их менее эффективных вторичных C13-гидроксиметаболитов составляет один из механизмов, которые вызывают резистентность к антрациклину в опухолях (Gavelova и др., 2008 *Chem. Biol. Interact* 176, 9-18; Heibein и др. 2012 *BMC Cancer* 12, 381). Ферментативный метаболизм, в особенности доксорубина, отвечает за кардиомиопатии, наблюдаемые при химиотерапии доксорубином. Было показано, что AKR1C3 вовлечен в метаболизм клинически вводимых антрациклинов, таких как доксорубин и даунорубин (Novotna и др. *Toxicol. Letter* 2008, 181:1-6).

В 2012 г. была показана корреляция генетического варианта AKR1C3 с фармакодинамикой доксорубина у пациентов с раком молочной железы в Азии: один генетический вариант был ассоциирован с более длительной выживаемостью без прогрессирования заболевания, и общая выживаемость после терапии на основании доксорубина дает основания предполагать потенциальное взаимодействие с метаболизмом доксорубина (Voon и др. *British J of Clin Pharmacology* 2012, 75:1497-1505).

В последнее время было показано, что AKR1C3 способствует резистентности раковых клеток к лечению с применением антрациклина и, следовательно, сопутствующее введение специфического ингибитора AKR1C3 с антрациклинами может быть эффективной стратегией для успешного предотвращения

и лечения резистентных к антрациклину опухолей (Hofman и др. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2014, 278:238-248).

Атопический дерматит.

Стимуляция атопических субъектов антигеном вызывает высвобождение PGD2 и гистамина, что указывает на то, что PGD2 незначительно способствует реакциям гиперчувствительности немедленного типа кожи человека и что PGD2 представляет собой липидный медиатор, который способствует воспалению кожи при атопическом дерматите (AD) (Barr и др., *Br J Pharmacol.* 1988, 94:773-80; Satoh и др. *J Immunol.* 2006, 177:2621-9.; Shimura и др. *Am J Pathol.* 2010; 176:227-37). PGD2 представляет собой относительно нестабильный провоспалительный медиатор, который самопроизвольно превращается в сильнодействующий противовоспалительный медиатор 15d-PGJ2. Это превращение перенаправляет метаболизм PGD2 на провоспалительный $9\alpha,11\beta$ -PGF2 с помощью AKR1C3 (Mantel и др. *Exp Dermatol.* 2016, 25(1):38-43).

Было показано, что AKR1C3 повышено регулируется в образцах людей с AD и была предположена роль AKR1C3 в опосредовании воспаления при патологии кожи, в особенности атопического дерматита и при келоидах (Mantel и др. *J Invest Dermatol.* 2012, 132(4): 1103-1110) Mantel и др. *Exp Dermatol.* 2016, 25(1):38-43). Ингибирование AKR1C3 может представлять собой новую опцию для лечения AD и келоидов.

Воспаление.

AKR1C3 вовлечен в биосинтез простагландинов, катализируя превращение PGH2 в PGF2 α и PGD2 в 11 β -PGF2. Было высказано предположение о том, что экспрессия и повышенная регуляция AKR1C3 поддерживает воспаление путем прямого вызывания повышения скорости синтеза $9\alpha, 11\beta$ -PGF2 и перенаправления самопроизвольной выработки эффективного противовоспалительного медиатора 15d-PGJ2 (Mantel и др. *J Invest Dermatol* 2012, 132(4): 1103-1 1110). Эта функция AKR1C3 также была вовлечена в HL-60 клетки (Desmond и др. *Cancer Res* 2003, 63:505-512) и в MCF-7 клетки (Byrns и др. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, 118:177-187). Предполагают, что ингибирование AKR1C3 повышает 15d-PGJ2, противовоспалительный липид, который главным образом опосредует свое действие путем непосредственной активации рецептора, активируемого пролифератором пероксисом γ (PPAR- γ) и/или ингибирования NF- κ B пути передачи сигналов в иммунных клетках (Maggi и др. *Diabetes* 2000, 49:346-355; Scher и др. *Clinical Immunology* 2005, 114:100-109). В ранее полученных данных было показано, что активация PPAR- γ ослабляет индуцированное аллергеном воспаление на коже и в легких у мышей (Ward и др. *Carcinogenesis.* 2006, 27(5): 1074-80; Dahten и др. *J Invest Dermatol.* 2008, 128(9):2211-8.). Это подтверждает роль ингибирования AKR1C3 в подавлении воспаления.

Другие заболевания.

Кроме того, AKR1C3 ингибиторы имеют потенциал для лечения гиперплазии предстательной железы (Roberts и др., *Prostate* 2006, 66(4), 392-404), облысения (L. Colombe и др., *Exp Dermatol* 2007, 16(9), 762-769), ожирения (P.A. Svensson и др., *Cell Mol Biol Lett* 2008, 13(4), 599-613), преждевременного полового созревания (C. He, *Hum Genet* 2010, 128(5), 515-527) и хронического обструктивного заболевания легких (S. Pierrou, *Am J Respir Crit Care* 2007, 175(6), 577-586).

Ингибиторы AKR1C3 описаны в предшествующем уровне техники: Flanagan и др. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2014, 22:967-977, Jamieson и др. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55:7746-7758, WO 2013/059245, WO 2013/142390, WO 2014/039820, WO 2013/045407, WO 2014/128108 и WO 2014/009274.

Heinrich и др. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2013, 62:738-744 относится к 1-(4-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)пирролидин-2-онам в качестве ингибиторов AKR1C3.

WO 2007/111921 (Amgen) относится к 1-фенилсульфонил-дизагетероциклическим амидным соединениям и их применению в способах для лечения состояния или нарушения, отвечающего на модуляцию гидроксистероид дегидрогеназы (HSD), главным образом для лечения диабета или ожирения. Среди других заболеваний также указан эндометриоз. 11 β HSD1, 11 β HSD2 и 17 β HSD3 прямо описаны. Было показано, что описанные примеры ингибируют 11 β HSD1 с IC₅₀ в диапазоне <1-1000 нМ. Тем не менее, ингибирование или модуляции ферментативной активности AKR1C3 или других HSD не было описано. WO 2007/111921 относится, в частности, к пиперазиновым соединениям, например соединению под номером 4 в табл. 1. Тем не менее, пиперазины с этиленовым мостиком между положением 2 и 6 были описаны в WO 2007/111921.

WO 2007/103456 (Trimeris) относится к пиперазиновым производным и к методам использования этих соединений для лечения ВИЧ инфекций и СПИДа.

WO 2008/024284 (Merck) относится к сульфонилованным пиперазинам в качестве модуляторов рецептора каннабиноид-1.

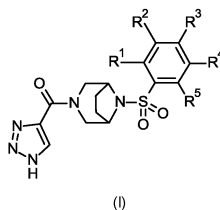
Тем не менее, в известном уровне техники не описаны соединения [8-(фенилсульфонил)-3,8-дизабиицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанона общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, как описано и определено в настоящей заявке.

Сейчас неожиданно было обнаружено и это составляет основу настоящего изобретения, что соеди-

нения согласно настоящему изобретению имеют неожиданные и благоприятные свойства.

В особенности, неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют AKR1C3, данные относительно этого представлены в разделе биологических примеров и, следовательно, могут использоваться для лечения или профилактики нарушений, связанных с AKR1C3, таких как гинекологические нарушения, в особенности гинекологические нарушения, состояния и заболевания, связанные с эндометриозом и связанные с синдромом поликистозных яичников, метаболические нарушения, гиперпролиферативные нарушения, состояния и заболевания и воспалительные нарушения.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)



в которой

R^1 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

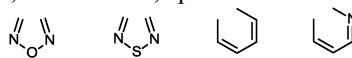
R^2 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

R^3 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или гидроксид;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

где R^1 и R^2 или R^2 и R^3 необязательно связаны друг с другом таким образом, что они совместно образуют метилendiокси, этилендиокси, этиленокси, триметиленокси или группу, выбранную из



и их таутомеры, соли или их смеси.

Определения

Термин "включающий", когда используется в настоящей заявке, охватывает "состоящий из".

Если в настоящей заявке любой термин обозначается как "как указано в настоящей заявке", то это обозначает, что он может быть указан в любом месте в настоящей заявке.

Термины, как указано в настоящей заявке, имеют следующие значения:

Термин "атом галогена" обозначает атом фтора, хлора, брома или йода, в особенности, атом фтора, хлора или брома.

Термин " C_1 - C_3 -алкил" обозначает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2 или 3 атома углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, например метильную, этильную, н-пропильную или изопропильную группу.

Термин " C_1 - C_3 -галоалкил" обозначает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, в которой термин " C_1 - C_3 -алкил" имеет значения, как указано выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или различно, атомом галогена. Предпочтительно указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C_1 - C_3 -галоалкильная группа представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

Термин " C_1 - C_3 -алкокси" обозначает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную группу формулы $(C_1-C_3-алкил)-O-$, в которой термин " C_1 - C_3 -алкил" имеет значения, как указано выше, например метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси.

Термин " C_1 - C_3 -галоалкокси" обозначает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную C_1 - C_3 -алкоксигруппу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или различно, атомом галогена. Предпочтительно указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C_1 - C_3 -галоалкоксигруппа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси или трифторметокси.

Термин " C_1 - C_3 ", как используется в настоящей заявке, например, в контексте определения " C_1 - C_3 -алкил", " C_1 - C_3 -галоалкил", " C_1 - C_3 -алкокси" или " C_1 - C_3 -галоалкокси" обозначает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 3, то есть 1, 2 или 3 атома углерода.

Если представлен диапазон значений, то указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона.

Например: "C₁-C₃" охватывает C₁, C₂, C₃, C₁-C₃, C₁-C₂ и C₂-C₃.

Как используется в настоящей заявке, термин "уходящая группа" обозначает атом или группу атомов, которые вытесняются в химической реакции в качестве стабильных видов, беря с собой электронные связи. В особенности, такую уходящую группу выбирают из группы, включающей галогенид, в особенности фторид, хлорид, бромид или йодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-трет-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Представляется возможным для соединений общей формулы (I) существовать в различных изотопных вариантах, в особенности в виде соединений общей формулы (I), содержащих дейтерий.

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее неестественное количественное соотношение одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее неестественное количественное соотношение одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "неестественное количественное соотношение" обозначает количественное соотношение такого изотопа, которое более высокое, чем его распространение в природе. Распространение в природе изотопов, применяемое в этом контексте, описано в "Isotopic Compositons of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ²H (дейтерий), ³H (тритий), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O-, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I и ¹³¹I соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, раскрытых в настоящей заявке, изотопный(е) вариант(ы) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые инкорпорированы один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ³H или ¹⁴C, пригодны, например, в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными в связи с простотой их инкорпорации и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как ¹⁸F или ¹¹C, могут быть инкорпорированы в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединений общей формулы (I) пригодны для визуализации в условиях *in vivo*. Соединения общей формулы (I), содержащие дейтерий и содержащие ¹³C, могут использоваться в масс-спектрометрических анализах в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в целом, могут быть приготовлены с помощью методов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники, таких как те, которые описаны на схемах и/или в примерах настоящей заявки, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных сайтов дейтерирования в некоторых случаях дейтерий из D₂O может быть инкорпорирован либо непосредственно в соединения или в реагенты, которые являются полезными для синтезирования таких соединения. Дейтериевый газ также является полезным реагентом для инкорпорирования дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей является быстрым путем для инкорпорации дейтерия. Металлические катализаторы (то есть Pd, Pt, и Rh) в присутствии дейтериевого газа могут использоваться для прямого обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды. Разнообразные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(ы) одним или несколькими атомами дейтерия и в которых содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) является более высоким, чем распространенность в природе дейтерия, которое составляет около 0,015%. В особенности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) является более высоким чем 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80%, предпочтительно более высоким чем 90, 95, 96 или 97%, еще более предпочтительно более высоким чем 98 или 99% в указанном(ых) положении(ях). Подразумевается, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении является независимым от содержания дейтерия в другом(их) дейтерированном(ых) положении(ях).

Селективное инкорпорирование одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность (C.L. Perrin, и др., J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 4490), основность (C.L. Perrin и др., J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 9641), липофильность (B. Testa и др., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271)) и/или метаболический профиль молекулы

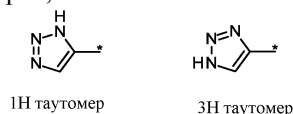
и может приводить к изменениям в соотношении исходного соединения к метаболитам или в количествах образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут иметь преимущества в определенных обстоятельствах. Были описаны сниженные скорости метаболизма и метаболического переключения, где изменено соотношение метаболитов (A.E. Mutlib и др., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Это изменение в экспозиции к исходному лекарственному средству и метаболитам может иметь важные последствия по отношению к фармакодинамике, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение дейтерием уменьшает или элиминирует образование нежелательного или токсического метаболита и изменяет образование желательного метаболита (например, Невирапин (Nevirapine): A.M. Sharma и др., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A.E. Mutlib и др., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате этого повышает биологический период полужизни соединения. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать сходную системную экспозицию со сниженными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может приводить к меньшим побочным эффектам и увеличенной эффективности в зависимости от взаимоотношения фармакокинетики/фармакодинамики для конкретного соединения. ML-337 (C.J. Wenthur и др., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) и Оданасатиб (Odanacatib) (K. Kassahun и др., WO 2012/112363) являются примерами для такого эффекта дейтерия. Также были описаны другие случаи, в которых уменьшенные скорости метаболизма приводили к увеличению экспозиции лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Рефекоксиб (Rofecoxib): F. Schneider и др., *Arzneim. Forsch./Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Телапревир (Telaprevir): F. Maltais и др., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, проявляющие этот эффект, могут иметь уменьшенные дозированные потребности (например, сниженное количество дозировок или меньшая дозировка для достижения желательного эффекта) и/или могут продуцировать меньшие метаболические нагрузки.

Соединения общей формулы (I) могут иметь множественные потенциальные сайты воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), имеющие определенную характерную картину одного или нескольких обменов дейтерий-водород. В особенности, атом(ы) дейтерия соединения(й) общей формулы (I), содержащего(их) дейтерий, присоединен(ы) к атому углерода и/или расположен(ы) в тех положениях соединения общей формулы (I), которые являются сайтами воздействия для метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P₄₅₀.

Если используется множественное число для соединений, солей, полиморфов, гидратов, сольватов и других форм в настоящей заявке, то это обозначает также единичное соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или другую форму.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" понимают соединение, которое достаточно устойчивое, чтобы выдержать выделение до необходимой степени чистоты из реакционной смеси и преобразование в эффективное терапевтическое средство.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение согласно настоящему изобретению, которое содержит 1,2,3-триазольный компонент, может существовать в виде 1Н таутомера или 3Н таутомера или даже в виде смеси в любом количестве двух таутомеров, а именно



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров в любом соотношении.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются как соединения, в которых по меньшей мере один атом азота окислен. Также соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в виде пригодных форм, таких как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в особенности фармацевтически приемлемые соли, и/или ко-преципитаты.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, где соединения содержат полярные растворители, в особенности, например, воду, метанол или этанол в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в особенности воды, может быть представлено в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, возможны, например, гидрат, геми-, (семи-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, пента- и др. сольваты или гидраты соответственно.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме, например в виде свободного основания, или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттер-иона, или

существовать в форме соли. Указанная соль может представлять собой любую соль, либо органическую или неорганическую соль присоединения, в особенности любую фармацевтически приемлемую органическую или неорганическую соль присоединения, которая общепринято используется в фармацевтике или которая используется, например, для выделения или очистки соединения согласно настоящему изобретению.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к неорганической или органической соли присоединения кислоты соединения согласно настоящему изобретению. Например, см. S.M. Berge и др. J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, соль присоединения кислоты соединения в соответствии с настоящим изобретением, несущую атом азота, например, в цепи или в кольце, которая является достаточно основной, такая как соль присоединения кислоты с неорганической кислотой или "минеральной кислотой", такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, капроновая, энантовая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфарная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, паратолуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Кроме того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения в соответствии с настоящим изобретением, которая является достаточно кислотной, представляет собой соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, производную аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего 1-20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, топозтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)-аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, сериол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с ионом четвертичного аммония, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, такого как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Для специалистов в данной области техники также будет понятным, что соли присоединения кислот заявленных соединений могут быть получены путем взаимодействия соединений с подходящей неорганической или органической кислотой посредством различных известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению приготавливают путем взаимодействия соединений согласно настоящему изобретению с подходящим основанием посредством различных известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде единичных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящей заявке, в особенности в Экспериментальном разделе, для синтеза промежуточных соединений и примеров согласно настоящему изобретению, когда соединение указано в виде солевой формы с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, как было получено с помощью соответствующего процесса приготовления и/или очистки, в большинстве случаев неизвестно.

Если специально не указано иначе, то суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, относящиеся к солям, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", например, обозначают солевую форму, стехиометрия этой солевой формы не указана.

Это применяется аналогично в тех случаях, при которых синтезированные промежуточные соединения или соединения из примеров или их соли были получены с помощью описанных способов приготовления и/или очистки, такие как сольваты, например гидраты, с (если он определяется) неизвестным стехиометрическим составом.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в виде всех возможных кристаллических форм или полиморфов, либо в виде отдельного полиморфа, или в виде смеси более одного полиморфа в любом соотношении.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут существовать в виде пролекарств. Термин "пролекарства" обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в со-

R¹ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси, нитро или циано;

R³ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси, нитро или гидроксигруппы;

R⁴ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси, нитро, циано или SF₅;

R⁵ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси, нитро или циано;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В соответствии с третьим вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), supra, в которой

R¹ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси или циано;

R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, циано или SF_6 ;

R^3 представляет собой водород:

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, циано или SF_5 ;

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси или циано:

и их таутомеры, соли или их смеси.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), *supra*, в которой

R¹ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил или трифторметил;

R² представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил или SF₅;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил или SF_5 ;

R⁵ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил или трифторметил;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), *supra*, в которой

R¹ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси, нитро или циано;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), *supra*, в которой

R¹ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси или циано;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R¹ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил или трифторметил;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), *supra*, в которой

R² представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галоалкил, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси, нитро, циано или SF₅;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), *supra*, в которой

R² представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, циано или SF₅;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R² представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил или SF₅;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^3 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или гидрокс;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^3 представляет собой водород;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, циано или SF_5 ;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил или SF_5 ;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси или циано;

и их таутомеры, соли или их смеси.

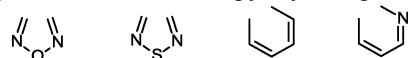
В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил или трифторметил;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^1 и R^2 или R^2 и R^3 связаны друг с другом таким образом, что они совместно образуют метилendioкси, этилендиоокси, этиленокси, триметиленокси или группу, выбранную из



и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^1 и R^2 или R^2 и R^3 связаны друг с другом таким образом, что они совместно образуют метилendioкси-, этилендиоокси-, этиленокси- или триметиленоксигруппу;

и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^1 и R^2 или R^2 и R^3 связаны друг с другом таким образом, что они совместно образуют группу, выбранную из



и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), supra, в которой

R^1 и R^2 или R^2 и R^3 связаны друг с другом таким образом, что они совместно образуют группу, выбранную из



и их таутомеры, соли или их смеси.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединение, которое выбирают из группы, включающей:

1	{8-[(фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
2	1Н-1,2,3-триазол-4-ил{8-[[2-(трифторметил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
3	{8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
4	{8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
5	{8-[(3-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
6	{8-[(2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
7	{8-[(2-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
8	{8-[[3-(пентафтор-лямбда ⁶ -сульфанил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
9	{8-[[3,5-дихлорфенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
10	{8-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
11	{8-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
12	{8-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон
13	{8-[(3-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
14	{8-[(4-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
15	{8-[(2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
16	{8-[(4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
17	3-{[3-(1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил}бензонитрил
18	{8-[(3,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
19	{8-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
20	{8-[(3-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
21	{8-[(4-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
22	{8-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
23	{8-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
24	{8-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
25	{8-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
26	{8-[(3-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
27	{8-[(3-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
28	{8-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
29	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
30	{8-[(2,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
31	{8-[(3-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
32	{8-[(2-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
33	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[[3-(трифторметокси)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
34	{8-[[5-хлор-2-(трифторметил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
35	2-{[3-(1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил}бензонитрил
36	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
37	{8-[(4-гидроксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
38	{8-[(4-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
39	{8-(нафталин-1-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
40	{8-(хинолин-8-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
41	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
42	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[[2-(трифторметокси)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
43	{8-[(4-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
44	{8-[(3-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон
45	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон
46	{8-[(2-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон

47	{8-[(2,5-диметоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
48	{8-[(3,4-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
49	{8-[(4-этилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
50	{8-[(2-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
51	{8-[(2-хлор-6-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
52	{8-[(3,4-диметоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
53	{8-[(2,3-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
54	[8-(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
55	[8-(2,1,3-бензоксадиазол-4-илсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
56	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}метанол
57	{8-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
58	[8-(2,1,3-бензотиадиазол-5-илсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
59	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,3,4-трифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}метанол
60	2-фтор-5-[[3-(1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил]бензонитрил
61	{8-[(5-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
62	1Н-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,5-трифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}метанол
63	{8-[(5-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
64	{8-[(2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
65	{8-[(5-бром-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
66	[8-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
67	{8-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
68	2-хлор-6-[[3-(1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил]бензонитрил
69	[8-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-илсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
70	{8-[(2-хлор-5-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
71	{8-[(2-хлор-3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
72	{8-[(4-фтор-2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол
73	4-метокси-3-[[3-(1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил]бензонитрил
74	4-хлор-3-[[3-(1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил]бензонитрил
75	5-[(3-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1,2,3-триазол-1-ид натрия
76	5-[(8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1,2,3-триазол-1-ид натрия

В предпочтительном дальнейшем варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеописанных вариантов осуществления под заглавием "дальнейшие варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения".

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в пределах любого варианта или аспекта настоящего изобретения соединений общей формулы (I), изложенных выше.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в пределах любого варианта или аспекта настоящего изобретения промежуточных соединений общих формул (IV) или (VIII). Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые описаны в разделе примеров настоящей заявки, как описано далее.

Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) могут быть приготовлены согласно следующей схеме 1. Схемы и процедуры, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза для соединений общей формулы (I) согласно изобретению и не предназначены для ограничения. Для специалиста в данной области техники очевидно, что порядок превращений, как поясняется на схеме 1, можно модифицировать различными путями. Таким образом, порядок превращений, иллюстрируемый на этой схеме, не предназначен для ограничения. Дополнительно, можно осуществлять взаимное превращение любых заместителей, R¹, R², R³, R⁴ или R⁵ перед и/или после проиллюстрированных превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлизирование, замещение или образование и расщепление простых эфиров, известные специалисту в данной области техники. Эти превращения включают превращения, которые вводят функциональную группу, предоставляющую возможность дальнейшего взаимного превращения заместителей. Подходящие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известно специалисту в данной области техники (см, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд., Wiley 1999). Специфические примеры описаны в после-

дующих абзацах.

На схеме 1 описаны два пути приготовления соединений общей формулы (I)

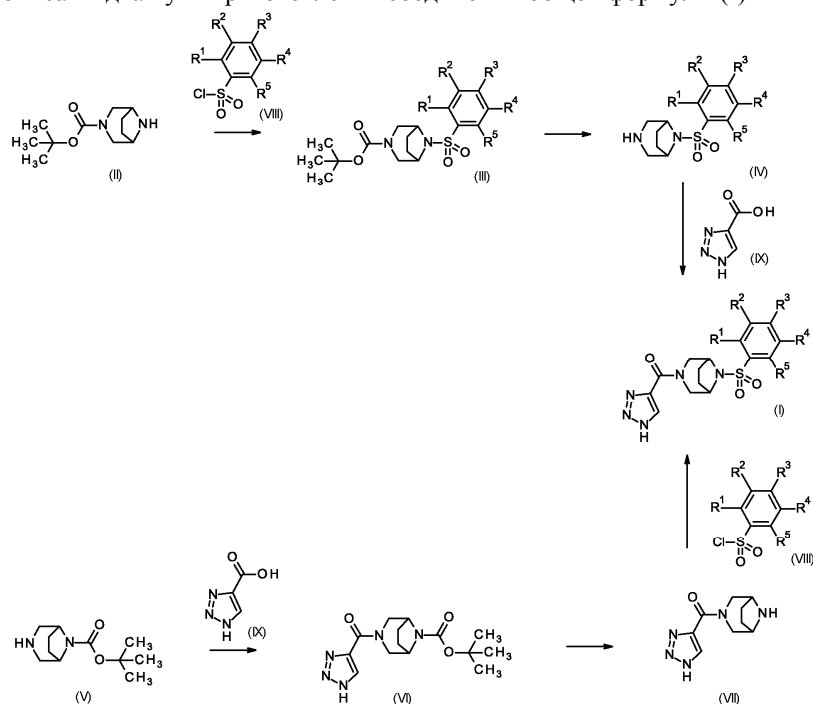


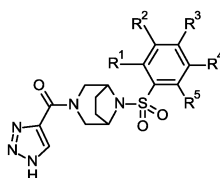
Схема 1. Путь для приготовления соединений общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как указано для общей формулы (I), *supra*.

Исходные вещества, необходимые для осуществления последовательностей синтеза, представленных на схеме 1, а именно трет-бутил-3,8-диазобисцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (формула (II)) и трет-бутил-3,8-диазобисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (формула (V)), хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники и являются коммерчески доступными, например, от Ark-pharminc, Achemblock или ASM chemicals.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены на основании схемы 1 из трет-бутил-3,8-диазобисцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата формулы (II), который можно подвергать реакции в подходящем растворителе, таком как, например, NMP или ДХМ при температурах реакций в диапазоне от комнатной температуры до точки кипения растворителя, с подходящим сульфонил хлоридом общей формулы (VIII) в присутствии подходящего основания, например DIPEA, с образованием Вос-защищенного сульфонамидного промежуточного соединения общей формулы (III). С Вос-защищенного промежуточного соединения (III) можно снять защиту в присутствии подходящей кислоты, например ТФУ, в подходящем растворителе, например ДХМ или DCE, или например, с HCl в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан и необязательно в присутствии акцепторов радикалов, таких как вода, с образованием промежуточных соединений общей формулы (IV). Промежуточные соединения общей формулы (IV) могут быть превращены в соединения общей формулы (I) настоящего изобретения путем взаимодействия с 1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты в присутствии подходящего связующего реагента, такого как, например, НАТУ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, DIPEA в подходящем растворителе, таком как, например, NMP, ДМФА, ДХМ или ТГФ, при температурах реакций в диапазоне от комнатной температуры до точки кипения растворителя.

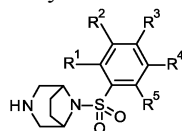
Альтернативно, соединения общей формулы (I) могут быть синтезированы, используя в качестве исходного соединения трет-бутил-3,8-диазобисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (формула (V)), путем взаимодействия с 1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты в присутствии подходящего связующего реагента, такого как, например, НАТУ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, DIPEA, в подходящем растворителе, таком как, например, NMP, ДМФА, ДХМ или ТГФ, при температурах реакций в диапазоне от комнатной температуры до точки кипения растворителя с образованием промежуточного соединения (VI). Снятие защиты с промежуточного соединения (VI) возможно с подходящими кислотами, такими как, например, ТФУ, в подходящем растворителе, например ДХМ или DCE, или например, с HCl в подходящем растворителе, таком как, например, диоксане. Промежуточные соединения общей формулы (VII) могут быть превращены в соединения общей формулы (I) настоящего изобретения путем взаимодействия с подходящим сульфонил хлоридом общей формулы (VIII) в присутствии подходящего основания, например DIPEA, в подходящем растворителе, таком как, например, NMP или ДХМ, при температурах реакций в диапазоне от комнатной температуры до точки кипения растворителя.

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение охватывает способ получения соединений общей формулы (I)



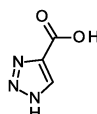
(I),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше, который включает взаимодействие промежуточного соединения общей формулы (IV)



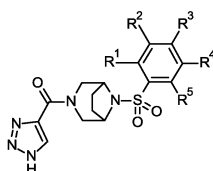
(IV),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше, с соединением формулы (IX)



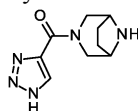
(IX).

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение охватывает способ получения соединений общей формулы (I)



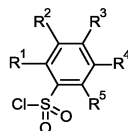
(I),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше, который включает взаимодействие промежуточного соединения формулы (VII)



(VII),

с соединением общей формулы (VIII)

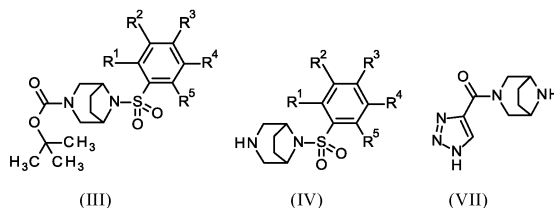


(VIII),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений согласно настоящему изобретению общей формулы (I), где указанные способы включают стадии, как описано в настоящей заявке в Экспериментальном разделе.

В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение охватывает соединение общей формулы (III), (IV) или (VII)



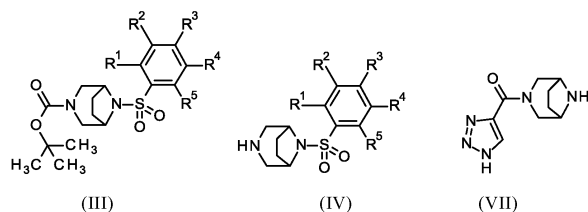
(III)

(IV)

(VII)

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше для соединения общей формулы (I), где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 отличается от водорода.

В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (III), (IV) или (VII)



в которой R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, как определено выше для соединения общей формулы (I), где по меньшей мере один из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ отличается от водорода, для получения соединения общей формулы (I), которое определено выше.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые описаны в разделе примеров далее в настоящей заявке.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения могут быть превращены в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящей заявке, с помощью любого метода, который известен квалифицированному специалисту в данной области техники. Аналогичным образом, любая соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения может быть превращена в свободное соединение с помощью любого метода, который известен квалифицированному специалисту в данной области техники.

Показания.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения проявляют ценный фармакологический спектр действия, который не мог быть предсказан. Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют AKR1C3. Для большей части заявленного структурного диапазона эти вещества проявляют сильное ингибирование AKR1C3 *in vitro* (IC₅₀ значения менее чем 10 нМ) и преимущественно даже IC₅₀ около <1 нМ.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано *supra*, для применения для лечения или профилактики заболеваний.

Термин "лечение" или "лечить" как указано в настоящей заявке, используются взаимозаменяемо, например, терапия или лечение субъекта для борьбы с, облегчения, уменьшения, ослабления, улучшения состояния и т.д., заболевания или нарушения, такого как гинекологические нарушения, гиперпролиферативные нарушения, метаболические нарушения или воспалительные нарушения. Термин "терапия" понимается в настоящей заявке как синоним термину "лечение".

Термины "предотвращение", "профилактика" или "избегание" используются взаимозаменяемо в контексте настоящего изобретения и относятся к избеганию или уменьшению риска контактирования, перенесения, страдания от или наличия заболевания, состояния, нарушения, повреждения или проблемы со здоровьем или развития или усугубления таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предотвращение заболевания, состояния, нарушения, повреждения или проблемы со здоровьем может быть частичным или полным. Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушений и заболеваний у млекопитающих и человека, с использованием соединения общей формулы (I), как описано *supra*, которые включают, но не ограничиваясь только ими:

- гинекологические нарушения,
- метаболические нарушения,
- гиперпролиферативные нарушения и
- воспалительные нарушения.

Гинекологические нарушения включают любое гинекологическое заболевание, нарушение или состояние *per se*. Термин также включает, но не ограничиваясь только ими, например, гинекологические нарушения, состояния и заболевания, связанные с эндометриозом, гинекологические нарушения, состояния и заболевания, связанные с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), первичная и вторичная дисменорея, диспареуния, преждевременное половое созревание, маточные фиброиды, лейомиомы матки и нарушения маточных кровотечений.

Примеры гинекологических нарушений, состояний и заболеваний, связанных с эндометриозом, включают, но не ограничиваясь только ими: эндометриоз, такой как аденомиоз; боль, связанная с эндометриозом; симптомы, связанные с эндометриозом, где указанные системы представляют собой, в особенности, дисменорею, диспареунию, дизурию или дисхемию; пролиферацию, связанную с эндометриозом; и тазовую гиперчувствительность.

Примеры гинекологических нарушений, состояний и заболеваний, связанных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), включают, но не ограничиваясь только ими: синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и симптомы, связанные с поликистозными яичниками, где указанные симптомы представляют собой, в особенности, гиперандрогению, гирсутизм, акне, облысение, метаболический фенотип при СПКЯ, такой как ожирение, гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, гиперхолестеринемию, гипертонию, гиперлиппротеинемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, дислипидемию, метаболический синдром при диабете II типа, ожирение.

Метаболические нарушения включают, но не ограничиваясь только ими, например: гиперглике-

мию, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, гиперхолестеринемию, гипертонию, гиперлиппротеинемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, дислипидемию, метаболический синдром при диабете II типа и ожирение, независимые от СПКЯ.

Гиперпролиферативные нарушения, состояния и заболевания включают, но не ограничиваясь только ими, например: доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), солидные опухоли, такие как злокачественные новообразования молочной железы, дыхательной системы, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительной системы, мочевыводящих путей, глаз, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленных метастаз. Эти нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкозы.

Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваясь только ими, инвазивный протоковый рак, инвазивный дольковый рак, и протоковый рак *in situ*, и дольковый рак *in situ*.

Примеры злокачественных новообразований дыхательных путей включают, но не ограничиваясь только ими, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак карцинома легких, такой как аденома бронха и плевральный бластома.

Примеры злокачественных новообразований головного мозга включают, но не ограничиваясь только ими, глиому ствола мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидной железы.

Опухоли мужских половых органов включают, но не ограничиваясь только ими, рак яичек и гормонозависимый и гормоннезависимый рак предстательной железы, включая резистентный к кастрации рак предстательной железы.

Опухоли женских половых органов включают, но не ограничиваясь только ими, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и наружных женских половых органов, а также саркому матки.

Опухоли желудочно-кишечного тракта включают, но не ограничиваясь только ими, рак анального отверстия, ободочной кишки, прямой кишки, пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкого кишечника и слюнных желез.

Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваясь только ими, рак мочевого пузыря, мужского полового члена, почек и почечной лоханки, уретры, уретральный и папиллярный рак почки человека.

Злокачественные новообразования глаз включают, но не ограничиваясь только ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры злокачественных новообразований печени включают, но не ограничиваясь только ими, печеночно-клеточный рак (карциномы клеток печени с или без фиброламмеллярного варианта), холангиокарциному (карциному внутрипеченочных желчных протоков) и смешанную печеночно-клеточную холангиокарциному.

Злокачественные новообразования кожи включают, но не ограничиваясь только ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Злокачественные новообразования головы и шеи включают, но не ограничиваясь только ими, рак гортани, гипоглоточный рак, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак губ и ротовой полости и плоских клеток. Лимфомы включают, но не ограничиваясь только ими, лимфому, связанную со СПИДом, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Лейкозы включают, но не ограничиваясь только ими, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз и лейкоз ворсистых клеток. Саркомы включают, но не ограничиваясь только ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Воспалительные нарушения включают, но не ограничиваясь только ими, например: любое воспалительное заболевание, нарушение или состояние *per se*, любое состояние, которое имеет связанный с ним воспалительный компонент, и/или любое состояние, характеризующееся воспалением в качестве симптома, включая, в частности, острое, хроническое, язвенное, специфическое, аллергическое, инфекции, вызванные патогенами, иммунные реакции вследствие гиперчувствительности, проникновение инородных тел, физическое повреждение, и некротическое воспаление, и другие формы воспаления, известные специалистам в данной области техники. Термин также включает, для целей настоящего изобретения, воспалительную боль, боль в целом и/или лихорадку. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть полезными для лечения фибромиалгии, миофасциальных нарушений, вирусных инфекций (например, гриппа, вирусных инфекций верхних дыхательных путей, опоясывающего лишая, гепатита С и СПИДа), бактериальных инфекций, грибковых инфекций, хирургических или стоматологических процедур, злокачественных новообразований (например, рака молочной железы, рака ободочной кишки и рака предстательной железы), артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, ревматоидного артрита, ювенильного начала ревматоидного артрита, ревматического полиартрита, анкилозирующего спондилита, болезни Ходжкина, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, бурсита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, заживления ран, дерматита, экземы, удара, сахарного диабета,

аутоиммунного заболевания, аллергических нарушений, ринита, язв, от слабого до умеренно активного язвенного колита, семейного аденоматозного полипоза, заболевания венечных сосудов, саркоидоза, атопического дерматита и келоидов и любого другого заболевания с воспалительным компонентом. Соединения согласно изобретению также могут иметь влияния, которые не связаны с воспалительными механизмами, такие как уменьшения потери веса у субъекта. Состояния, которые могут быть упомянуты в этом отношении включают остеопороз, остеоартрит, болезнь Паджета и/или заболевания пародонта.

Предпочтительно соединения общей формулы (I), как описано supra, могут быть использованы для лечения эндометриоза и боли и симптомов связанных с эндометриозом, синдрома поликистозных яичников, атопического дерматита, келоидов, рака предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано supra, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в особенности гинекологических нарушений, метаболических нарушений, гиперпролиферативных нарушений и воспалительных нарушений.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано supra, для лечения или профилактики заболеваний, в особенности гинекологических нарушений, метаболических нарушений, гиперпролиферативных нарушений и воспалительных нарушений.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано supra, в способе лечения или профилактики заболеваний, в особенности гинекологических нарушений, метаболических нарушений, гиперпролиферативных нарушений и воспалительных нарушений.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано supra, для приготовления фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в особенности гинекологических нарушений, метаболических нарушений, гиперпролиферативных нарушений и воспалительных нарушений.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в особенности гинекологических нарушений, метаболических нарушений, гиперпролиферативных нарушений и воспалительных нарушений, с использованием эффективного количества соединения общей формулы (I), как описано supra.

Эти нарушения (в особенности гинекологические нарушения, метаболические нарушения, гиперпролиферативные нарушения и воспалительные нарушения) были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют со сходной этиологией у других млекопитающих и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в особенности лекарственное средство, содержащее соединение общей формулы (I), как описано выше, и один или несколько наполнителей, в особенности один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. Можно использовать общепринятые процедуры для приготовления таких фармацевтических композиций в подходящих дозированных формах.

Настоящее изобретение, кроме того, охватывает фармацевтические композиции, в особенности лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, и к их применению для вышеуказанных целей.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно совместно с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми наполнителями, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения в соответствии с изобретением могут действовать системно и/или локально. Для этого они могут вводиться подходящим образом, например путем перорального, парентерального, легочного, назального, сублингвального, лингвального, буккального, ректального, дермального, трансдермального конъюнктивного или ушного пути или в качестве импланта или стента. Соединения в соответствии с изобретением могут вводиться в подходящих для этого формах и путей введения.

Представляется возможным для соединений в соответствии с изобретением иметь системную и/или локальную активность. С этой целью они могут вводиться подходящим образом, таким как, например путем перорального, парентерального, легочного, назального, сублингвального, лингвального, буккального, ректального, вагинального, дермального, трансдермального, конъюнктивного, ушного пути или в качестве импланта или стента.

Для этих путей введения представляется возможным для соединений в соответствии с изобретением вводить в подходящих формах для введения.

Для перорального введения представляется возможным приготавливать соединения в соответствии

с изобретением в дозированных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно изобретению быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (не покрытые оболочкой или покрытые оболочкой таблетки, например, с кишечнорастворимым покрытием или покрытием с контролируемым высвобождением, которое растворяется с замедлением или является нерастворимым), перорально-распадающиеся таблетки, пленки/адгезивы, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), покрытые сахаром таблетки, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Представляется возможным инкорпорировать соединения в соответствии с изобретением в кристаллической, и/или аморфной, и/или растворимой форме в указанные дозированные формы.

Пероральное введение может осуществляться для избегания стадии абсорбции (например, внутривенное, внутриартериальное, внутрисердечное, интраспинальное или интралюмбальное) или с включением абсорбции (например, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, чрескожное или внутрибрюшинное). Формы введения, которые являются подходящими для парентерального введения, представляют собой, в частности, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензии, эмульсии, лиофилизаты или стерильные порошки.

Примеры, которые являются подходящими для других путей введения, представляют собой фармацевтические формы для ингаляции [в частности, порошковые ингаляторы, небулайзеры], капли для носа, растворы для носа, спреи для носа; таблетки/пленки/адгезивы/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вкладыши, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, ушные промывалки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, импланты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть инкорпорированы в указанные вводимые формы. Это может быть осуществлено способом, известным per se, путем смешивания с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, в частности,

заполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),

мазевые основы (например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),

основания для суппозитория (например, полиэтиленгликоли, масло какао, твердый жир),

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, среднецепочечный триглицериды жирные масла, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

поверхностно-активные вещества, эмульсификаторы, диспергирующие агенты или смачивающие агенты (например, додецилсульфат натрия), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбита и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, полоксамеры (такие как, например, Pluronic®),

буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтанолламин),

агенты, придающие изотоничность (например, глюкоза, хлорид натрия),

абсорбенты (например, высокодисперсные диоксиды кремния),

агенты, повышающие вязкость, гелеобразователи, загустители и/или связующие (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),

агенты, вызывающие дезинтеграцию (например, модифицированный крахмал, натрий карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмала гликолят (такой как, например, Explotab®), перекрестно-сшитый поливинилпирролидон, натрий кросскармеллоза (такой как, например, AcDiSol®)),

регуляторы текучести, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и агенты, облегчающие выемку из формы (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсные диоксиды кремния (такой как, например, Aerosil®)),

материалы для нанесения покрытий (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такой как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетат фталат целлюлоза, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

материалы для образования капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такой как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

усилители проникновения,

стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбил-пальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксанизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, бензалконий хлорид, хлоргексидин ацетат, бензоат натрия),

красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),

ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или дезодораторы.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, совместно с одним или несколькими подходящими фармацевтически приемлемыми наполнителями, и к их применению в соответствии с настоящим изобретением.

Дозировка.

На основании стандартных лабораторных техник, известных для оценки соединений, пригодных для лечения, в особенности гинекологических нарушений, метаболических нарушений, гиперпролиферативных нарушений и воспалительных нарушений, с помощью стандартных тестов токсичности и стандартных фармакологических анализов для определения лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих и путем сравнения этих результатов с результатами известных активных компонентов или лекарственных средств, которые используются для лечения этих состояний, эффективная дозировка соединений согласно настоящему изобретению легко может быть определена для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента для введения для лечения любого из этих состояний может существенно изменяться в соответствии с такими факторами, как конкретное состояние и применяемая дозируемая единица, способ введения, период лечения, возраст и пол леченного пациента и природа и распространение состояния, подвергаемого лечению.

Общее вводимое количество активного компонента в целом находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200 мг/кг веса тела в сутки и предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг веса тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут находиться в интервале от дозирования одного до трех раз в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Дополнительно, представляется возможным "лекарственные каникулы", при которых пациент не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени, могут быть благоприятными для суммарного баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Дозируемая единица может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 1500 мг активного компонента и может вводиться один или больше раз в сутки или менее одного раза в сутки. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и при применении технологий инфузий предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общего веса тела. Средняя суточная схема ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общего веса тела. Средняя суточная схема вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общего веса тела. Средняя суточная схема местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, которую вводят от одного до четырех раз в сутки. Трансдермальная концентрация предпочтительно будет такой, которая требуется для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средняя суточная схема ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 100 мг/кг общего веса тела.

Несомненно, специфическая исходная и продолжающаяся схема дозирования для каждого пациента будет изменяться в соответствии с природой и тяжестью состояния, как определено лечащим диагнозом, активностью специфического применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости экскреции лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и др. Желательный способ лечения и количество доз соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции может быть установлено специалистом в данной области с использованием общепринятого экспериментального лечения.

Комбинации.

Соединения в соответствии с изобретением могут использоваться отдельно или при необходимости в комбинации с другими активными соединениями.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется, как известно квалифицированным специалистам в данной области техники, представляется возможным для указанной комбинации представлять собой фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или набор.

"Фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется, как известно квалифицированным специалистам в данной области техники, и определяется как комбинация, в которой, например, первый активный компонент, такой как одно или несколько соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и дополнительный активный компонент присутствуют совместно в одной единичной дозировке или в одной единичной форме. Одним примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, где первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в препарате. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, где первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в одной единице несмешанные.

Нефиксированная комбинация или "набор" в настоящем изобретении используется, как известно квалифицированным специалистам в данной области техники, и определяется как комбинация, где первый активный компонент и дополнительный активный компонент представлены в более чем одной единице. Одним примером нефиксированной комбинации или набора является комбинация, где первый активный компонент и дополнительный активный компонент представлены раздельно. Представляется возможным для компонентов нефиксированной комбинации или набора вводиться раздельно, последовательно, одновременно, конкурентно или в хронологическом порядке. В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в особенности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных компонентов, в особенности для лечения и/или профилактики вышеуказанных заболеваний. Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в виде одного фармацевтического агента или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными компонентами, где комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. В особенности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит

один или несколько первых активных компонентов, в особенности соединений общей формулы (I), как определено выше, и

один или несколько дополнительных активных компонентов, как описано ниже.

В целом, дополнительные активные компоненты включают, но не ограничиваясь только ими, например: антибактериальные вещества (например, пенициллины, ванкомицин, ципрофлоксацин), противовирусные вещества (например, ацикловир, осельтамивир) и противогрибковые средства (например, нафтифин, нистатин) и гамма-глобулины, иммуномодулирующие и иммуносупрессивные соединения, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, мофетила микофенолат, интерфероны, кортикостероиды (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, бетаметазон), циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС) (аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак, цефекоксиб, колхицин).

Кроме того, например, соединения согласно настоящему изобретению могут комбинироваться с известными гормональными терапевтическими средствами.

В особенности соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в комбинации или в виде сопутствующего препарата с гормональными контрацептивами. Гормональные контрацептивы могут вводиться пероральным, подкожным, трансдермальным, внутриматочным или внутривагинальным путем, например, в виде комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или прогестинных оральных контрацептивов (таблеток, содержащих исключительно прогестоген, POP) или устройств, содержащих гормоны, таких как импланты, пластыри или внутривагинальные кольца.

КОК включают, но не ограничиваясь только ими, пероральные противозачаточные средства или метод контрацепции, которые включают комбинацию эстрогена (эстрадиола) и прогестогена (прогестина). Эстрогеновая часть в большинстве КОК представляет собой этинил эстрадиол. Некоторые КОК содержат эстрадиол или эстрадиола валерат.

Некоторые КОК содержат прогестины норэтинодрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, этинодиол ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или номегестрол ацетат.

Пероральные противозачаточные средства включают, например, но не ограничиваясь только ими, Жанин (Yasmin), Джаз (Yaz), оба содержат этинил эстрадиол и дроспиренон; Микрогинон (Microgynon) или Миранова (Miranova), содержащие левоноргестрел и этинил эстрадиол; Марвелон (Marvelon), содержащий этинил эстрадиол и дезогестрел; Валетте (Valette), содержащий этинил эстрадиол и диеногест; Белара (Belara) и Энриква (Enriqa), содержащие этинил эстрадиол и хлормадинацетат; Клайра (Qlaira), содержащая эстрадиола валерат и диеногест в качестве активные компоненты; и Зоэли (Zoely), содержащий эстрадиол и нормегестрол.

POP представляют собой противозачаточные таблетки, которые содержат только синтетические прогестогены (прогестины) и не содержат эстрогена. Они в разговорной речи часто известны как "мини-пили" (mini pills).

POP включают, но не ограничиваясь только ими, Cerazette, содержащие дезогестрел; Microlut, содержащие левоноргестрел и Micronor, содержащие норэтиндрон.

Другие формы, содержащие только прогестон, представляют собой внутриматочные устройства (ВМС), например Мирена (Mirena) Jaydess, Kyleeny, содержащие левоноргестрел, или инъектируемые, например Депо-Провера (Depo-Provera), содержащие медроксипрогестерон ацетат, или импланты, например Implanon, содержащие этоноргестрел.

Другие гормоносодержащие устройства с противозачаточным эффектом, которые являются подходящими для комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, представляют собой вагинальные кольца, такие как Новаринг (Nuvaring), содержащие этинил эстрадиол и этоноргестрел, или трансдермальные системы, такие как противозачаточные пластыри, например Ortho-Evra, содержащий этинил эстрадиол и норэргестромин или Apleek (Lisvy), содержащий этинил эстрадиол и гестоден.

Предпочтительным является введение соединения общей формулы (I) в комбинации с КОК или РОР или другими формами, содержащими только прогестин, а также в виде вагинальных колец или противозачаточных пластырей, как указано выше.

Дополнительно к хорошо известным лекарственным средствам, которые уже получали разрешение и являются коммерчески доступными, соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в комбинации с ингибиторами семейства пуринорецептора P2X (P2X3, P2X4), с ингибиторами IRAK4 и с антагонистами простагноидного EP4 рецептора.

В особенности соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в комбинации с фармакологическими эндометриозными агентами, предназначенными для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний и/или препятствования эндометриозной пролиферации и симптомам, связанным с эндометриозом, а именно с ингибиторами микросомальной простагландин Е синтазы (mPGES-1 или PTGES) и с функциональными блокирующими антителами к рецептору пролактина и с ингибиторами химазы.

Для противоопухолевой терапии дополнительные активные компоненты включают, но не ограничиваясь только ими, например, 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-гаструзумаб эмтанзин, афатиниб, афлибероцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновую кислоту, алитретинин, альтретамин, амифостин, аминоксифетимид, гексиламинолевулилат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетолдифитиолетин, анетумабравтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, акритумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азациитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, безилезомаб, белиностаг, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бизантрин, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бусерелин, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфат, кабацитаксел, кабозанитиб, кальцитонин, фолилат кальция, левофолилат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармусти, катусаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакальцет, цисплатин, кладрибин, клодроновую кислоту, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, кризантаспазу, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбэпоэтин альфа, дабрафениб, дазатиниб, даунорубин, децитабин, дегареликс, денилейкин-дифтитокс, деносуа, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, декстрозоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактит, диклофенак, динитуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубин, доксорубин+эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдrekоломаб, элиптиний ацетат, элутузаб, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпителиостанол, эпозтин альфа, эпозтин бета, эпозтин дзета, эпатаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомерпазол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстин, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фтороурацил, флутамид, фолиновую кислоту, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотериол, гадотероной кислоты меглумин, гадоверсетами, гадоксетовую кислоту, нитрат галия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкапридазу, глутоксим, GM-CSF, гозерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, гистамин дигидрохлорид, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандоновую кислоту, ибритуамаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновую кислоту, ингенол мебутат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, йобитридол, йобенгуан (123I), йомепрол, ипилиумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, лазохоллин, леналидомид, ленватиниб, ленограстин, лентинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, левонгестрел, левотироксин натрий, лизурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксалан, метиламинолевулилат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефодин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, морфин гидрохлорид, морфин сульфат, набиллон, набиксимокс, нафарелин, налоксон+пентазоцин, налтрексон, нартограстин, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, неридоновую кислоту, нетупитант/планосетрон, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузаб, нимустин, нинтеданиб, нитракрин, ниволумаб, обинутузаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, омациетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамидин, р53 генную терапию, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палонсетрон, памидроновую кислоту, панитумумаб, пано-

бинолат, пантопрозол, пазопаниб, пегаспаргаза, PEG-эпоэтин бета (метокси-PEG-эпоэтин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлбутан, перфосфамид, пертузумаб, пинцибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, полиэстрадиол фосфат, поливинилпирролидон+гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, порфимер натрия, пралатрексад, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропанолол, гуанидолид, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, рекомбинантную урат-оксидазу, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновую кислоту, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапиптант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (^{153}Sm) лексидроном, сарграмостим, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейсел-Т, сизофрам, собузоксан, натрия глицидидазол, сонедегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лагерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тазонермин, тецелейкин, технеция ($^{99\text{mTc}}$) нофетумомаб мерпентан, $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-[Туг3]-октреотид, тегафур, тегафур+гимерацил+отерацил, темопорфин, темозоломид, темсирилимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфазин, тиротропин альфа, тиюганин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, треосульфат, третиноин, трифлуридин+типипирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбopoетин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, циностафин, циностафин стимуламер, золедроновую кислоту, зорубицин.

Для лечения рака предстательной железы предпочтительной является фармацевтическая комбинация, которая включает дополнительные активные компоненты, используемые для лечения рака предстательной железы, включая, но не ограничиваясь только ими:

антиандрогены, например флутамид (Eulexin), бикалутамид (Casodex), нилутамид (Nilandron), энзалутамид (Xtandi), ODM-201.

CYP17A1 ингибиторы, например абиратерон и метаболиты абиратерона, ингибиторы 5 альфа редуктазы, например финастерид или дутастерид, андроген-депривированные терапии (ADT), включая GNRHa и GNRH антагонисты, LHRH агонисты, например лейпролид (Lupron, Eligard), гозерелин (Zoladex), трипторелин (Trelstar), гистрелин (Vantas) или LHRH агонисты, например дегареликс. Андроген-депривированные терапии (ADT) могут вводиться отдельно или совместно с антиандрогенами, ингибиторами 5 альфа редуктазы или CYP17A1 ингибиторами.

Для предотвращения и лечения злокачественных новообразований, которые резистентны к химиотерапевтическим средствам, в особенности к антрациклинам, настоящее изобретение в особенности охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит химиотерапевтические средства, содержащие оксогруппу, которые могут быть восстановлены ферментативной активностью AKR1C3 в качестве дополнительного активного компонента. Примером для таких химиотерапевтических средств являются антрациклины, такие как, но не ограничиваясь только ими, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин и идарубицин. В соответствии с изобретением соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно с химиотерапевтическим средством, в особенности с антрациклином.

Для предотвращения и лечения побочных эффектов, связанных с лечением антрациклином, таких как кардиомиопатия, настоящее изобретение в особенности охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит антрациклины в качестве дополнительного активного компонента.

Экспериментальный раздел.

Образованные пики ЯМР указаны, как они появляются в спектре, возможные эффекты высшего порядка не рассматривались.

^1H -ЯМР данные выбранных примеров перечислены в форме списка пиков ^1H -ЯМР. Для каждого пика сигнала представлено δ значение в ч./млн с последующей интенсивностью сигнала, описанной в круглых скобках. Пары δ значение-интенсивность сигнала из различных пиков разделены коммами. Таким образом, список пика описывается в общей форме: δ_1 (интенсивность $_1$), δ_2 (интенсивность $_2$), δ_1 (интенсивность $_1$), δ_n (интенсивность $_n$).

Интенсивность острого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в распечатанном ЯМР-спектре. При сравнении с другими сигналами эти данные могут коррелировать с реальными соотношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов показано более одного пика или центр пика вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, проявляемым в спектре. Список пиков ^1H -ЯМР, сходный с классическим представлением данных ^1H -ЯМР, и, следовательно, обычно содержит все пики, перечисленные в классической ЯМР интерпретации. Кроме того, подобно классической ^1H -ЯМР распечатке, списки пиков могут показывать сигналы растворителей, сигналы, имеющие происхождение из стереоизомеров целевых соединений (которые также являются объектом изобретения) и/или пики примесей. Пики стереоизомеров и/или пики примесей типично проявляются с более низкой интенсивностью по сравнению с пиками целевых соединений (например, с чистотой

>90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного процесса производства, и, следовательно, их пики могут помочь идентифицировать воспроизведение нашего процесса производства на основании "отпечатков пальцев побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевых соединений с помощью известных методов (MestReC, ACD симуляция или путем применения эмпирически оцененных ожидаемых значений), может выделить пики целевых соединений, при необходимости, необязательно, используя дополнительные фильтры интенсивностей. Такая операция может быть сходной с собиранием пиков в классической ¹H-ЯМР интерпретации. Подробное описание представления данных ЯМР в форме списков пиков можно найти в публикации "Citation of ЯМР Peaklist Data within Patent Applications" (ср. сообщение об исследовании под номером в базе данных 605005, 2014, 01 августа 2014 г., или <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). В общепринятом сборе пиков, как описано в сообщении об исследовании под номером в базе данных 605005, параметр "Минимальная высота" может корректироваться в диапазоне от 1 до 4%. В зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения может быть целесообразным устанавливать параметр "Минимальная высота" <1%.

Химические названия получали, используя программное обеспечение ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях, использовали общепринятые названия коммерчески доступных реагентов вместо названий, генерированных ACD/Name.

В следующей табл. 1 перечислены сокращения, используемые в этом абзаце и в разделе примеров, поскольку они не поясняются в тексте заявки. Другие сокращения имеют свои значения, общепринятые для квалифицированных специалистов в данной области техники *per se*.

Таблица 1

Сокращения

Сокращение	Значение
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AcOH	уксусная кислота (этановая кислота)
водн.	водный
BOC	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
br	широкий (¹ H-ЯМР сигнал)
кат.	каталитический
конц.	концентрированный
XI	химическая ионизация
d	дублет
DAD	детектор на диодной матрице
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодимид
ДХМ	дихлорметан
dd	двойной-дублет
DIC	N,N'-диизопропилкарбодимид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
ДМФА	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
dt	двойной-триплет
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
ELSD	Испарительный детектор светорассеяния
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент
ЭРИ	электрораспылительная (ЭР) ионизация
ч	час(ы)
HATU	3-оксид гексафторфосфат 1- [бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3- триазоло[4,5-b]пиридиния
HBTU	гексафторфосфат (о-бензотриазол-10ил)-N,N,N',N'- тетраметилурония
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ-МС	жидкостная хроматография масс-спектрометрия
m	мультиплет
мин	минута(ы)
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид

ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия; химические сдвиги (δ) представлены в виде част. на млн. Химические сдвиги корректировали путем установки ДМСО сигнала на 2,50 част. на млн, если специально не указано иначе.
PDA	Фотодиодная матрица
Pd/C	палладий на активированном угле
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(dba) ₂	бис(дибензилиденацетон)палладий
q	квартет
к.т. или кт или КТ	комнатная температура
рац	рацемический
Rt	время удерживания (как измерено либо с помощью ВЭЖХ или СВЭЖХ) в минутах
s	синглет
нас.	насыщенный
SIBX	стабилизированная 2-йодоксибензойная кислота
ИБ	исходное вещество
SQD	одиночный квадрупольный детектор
t	триплет
TЗР	пропилфосфоновый ангидрид
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBTU	тетрафторборат <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-илокси)(диметиламино)метиле]- <i>N</i> -метилметанаминия
td	тройной-дублет
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
СВЭЖХ	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Другие сокращения имеют свои значения, общепринятые per se для квалифицированного специалиста в данной области техники.

Различные аспекты изобретения, описанные в настоящей заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены каким-либо образом ограничивать изобретение.

Эксперименты тестирования соединений из примеров, описанные в настоящей заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничивается представленными примерами.

Экспериментальный раздел - общая часть.

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, или являются известными соединениями, или могут быть образованы из известных соединений с помощью известных методов квалифицированным специалистом в данной области техники.

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии с методами согласно изобретению, могут нуждаться в очистке. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области техники и существует несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях может отсутствовать необходимость очистки. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси могут быть удалены, используя подходящий растворитель. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем хроматографии, в особенности колоночной флэш-хроматографии, используя предварительно упакованные силикагелевые картриджи, например Biotage SNAP картриджи KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с Biotage системой автоматизированной очистки (SP4® или Isolera Four®), и элюенты, такие как градиенты гексан/этилацетат или ДХМ/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоматический очиститель Waters, оборудованный детектором на диодной матрице и/или он-лайн масс-спектрометром электрораспылительной ионизации в комбинации подходящей предварительно упакованной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать вспомогательные вещества, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях могут обеспечиваться методы очистки, как описано выше, тех соединений согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно щелочной или кислотной функциональной группой в форме соли, например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, например, трифторацетатная или формиатная соль, или в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например аммониевая соль. Соль этого типа либо может быть трансформирована в форму его свободного основания или свободной кислоты соответственно с помощью различных методов, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники, или может использоваться в виде солей в последующих биологических исследованиях. Подразумевается, что специфическая форма (например, соль, свободное основание и др.) соединения согласно настоящему изобретению как выделено и как описано в настоящей заявке не обязательно представляет собой только форму, в которой указанное соединение может приме-

няться в биологическом исследования для количественной оценки специфической биологической активности.

Стандартные процедуры СВЭЖХ-МС.

Аналитическую СВЭЖХ-МС осуществляли, как описано ниже. Массы (m/z) описывали на основании электрораспылительной ионизации в положительном режиме, если не указан отрицательный режим (ЭРИ-). В большинстве случаев использовали метод 1. Если использовали другой метод, то его указывали.

Метод 1.

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм; элюент А: вода+0,1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1,6 мин 1-99% В, 1,6-2,0 мин 99% В; поток 0,8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод 2.

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм; элюент А: вода+0,2 об.% водный аммиак (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1,6 мин 1-99% В, 1,6-2,0 мин 99% В; поток 0,8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод 3.

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 50×2,1 мм; элюент А: вода+0,1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1,6 мин 1-99% В, 1,6-2,0 мин 99% В; поток 0,8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод 4.

Система: UPLC Acquity (Waters) с PDA детектором и Waters ZQ масс-спектрометр; колонка: Acquity BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; температура: 60°C; растворитель А: вода+0,1% муравьиная кислота; растворитель В: Ацетонитрил; градиент: 99% А до 1% А (1,6 мин) до 1% А (0,4 мин); поток: 0,8 мл/мин; инжецируемый объем: 1,0 мкл (концентрация образца 0,1 мг-1 мг/мл); обнаружение: PDA участок сканирования 210-400 нм плюс фиксированная длина волны 254 нм; МС ЭРИ (+), участок сканирования 170-800 m/z.

Метод 5.

Система: Waters Acquity UPC2: управление растворителем, управление образцом, управление колонкой, PDA, QDa MS; колонка: Viridis BEH 2-EP 5 мкм 100×4,6 мм; растворитель: А=CO₂, В=Метанол+0,5 об.% NH₃ (32%); поток: 4,0 мл/мин; градиент: 0-7 мин 5-55% В; давление: 100 бар; температура: 40°C; обнаружение: DAD 254 нм.

Препаративная хроматография на ВЭЖХ системах.

Для очистки некоторых промежуточных соединений и примеров использовали препаративные системы с обращенной фазой или нормальной фазой.

Доступными системами были:

Labomatic, Pump: HD-5000, сборник фракций: LABOCOL Vario-4000, УФ-детектор: Knauer UVD 2,1S; колонка: Chromatorex RP C18 10 мкм 125×30 мм, элюент: А: вода+0,1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: ацетонитрил; обнаружение: УФ 254 нм; программное обеспечение: SCPA PrepCon5.

Waters Система автоматической очистки: Pump 2545, управление образцом 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; колонка: XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода+0,1 об.% муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил; поток: 50 мл/мин; температура: комнатная температура; обнаружение: DAD диапазон сканирования 210-400 нм; МС ЭРИ+, ЭРИ-, диапазон сканирования 160-1000 m/z.

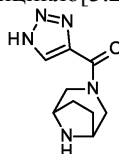
Waters Система автоматической очистки: Pump 2545, управление образцом 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; колонка: XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода+0,2 об.% водный аммиак (32%), элюент В: ацетонитрил; поток: 50 мл/мин; температура: комнатная температура; Обнаружение: DAD диапазон сканирования 210-400 нм; МС ЭРИ+, ЭРИ-, диапазон сканирования 160-1000 m/z.

Колоночная хроматография на силикагеле.

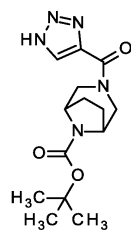
Для очистки некоторых промежуточных соединений и примеров осуществляли колоночную хроматографию ("флэш-хроматография") на силикагеле, используя устройства (Isolera®) от компании Biotage. Использовали картриджи, предварительно заполненные силикагелем, различных размеров, например SNAP Cartridge, KP_SIL" от компании Biotage или Interchim Puriflash Silica HP 15UM flash column" от компании Interchim.

Экспериментальный раздел - промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1. 3,8-Диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон



Стадия 1.1. трет-Бутил 3-(1Н-1,2,3-триазол-4-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

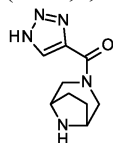


К перемешиваемому раствору 500 мг (2,36 ммоль) трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в 12 мл NMP добавляли 532 мг 1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (4,71 ммоль, 2 экв.), 1,23 мл DIPEA (7,07 ммоль, 3 экв.) и 1,791 г HATU (4,71 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение ночи при КТ раствор подвергали препаративной ВЭЖХ, получая 378 мг (52 %) трет-бутил 3-(1H-1,2,3-триазол-4-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

ЖХ-МС (метод 3): Rt=0,91 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=308 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [ч./млн]: 1,43 (9H), 1,53-1,72 (2H), 1,83 (2H), 2,92 (1H), 3,33 (1H), 4,14 (1H), 4,21 (1H), 4,30 (1H), 4,40 (1H), 8,29 (1H), 15,22 (1H).

Стадия 2. 3,8-Диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон

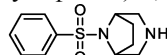


К перемешиваемому и охлажденному (ледяная баня) раствору 272 мг (887 ммоль) трет-бутил-3-(1H-1,2,3-триазол-4-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в 6 мл ДХМ добавляли 0,3 мл воды и 3 мл ТФУ. Через 3 ч смесь упаривали в вакууме, растирали в порошок с толуолом и повторно упаривали, получая 376 мг (200%) неочищенного 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанона в качестве ТФУ аддукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

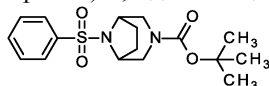
SFC-МС (метод 5): Rt=1,74 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=208 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [ч./млн]: 1,67-2,00 (4H), 3,19 (1H), 3,61 (1H), 4,11 (2H), 4,40 (1H), 4,70 (1H), 8,40 (1H).

Промежуточное соединение 2. 8-(Фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан



Стадия 2.1. трет-Бутил-8-(фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

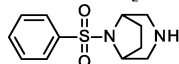


К перемешиваемому раствору 100 мг (0,47 ммоль) трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 2 мл DCE добавляли при КТ 246 мкл DIPEA (1,41 ммоль, 3 экв.) и 90 мкл бензолсульфонил хлорида (125 мг, 0,71 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Органическую фазу промывали три раза водным раствором NaHCO₃ (10%) и два раза водой, высушивали и упаривали, получая 168 мг (101 %) указанного в заглавии соединения.

ЖХ-МС (метод 3): Rt=1,26 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=353 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [ч./млн]: 1,19 (2H), 1,36 (1H), 2,87 (1H), 3,01 (1H), 3,75 (2H), 4,19 (2H), 7,60 (2H), 7,70 (1H), 7,87 (2H).

Стадия 2.2. 8-(Фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан

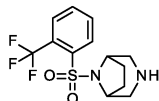


К перемешиваемому раствору 166 мг (0,47 ммоль) трет-бутил-8-(фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 1 мл ДХМ добавляли при КТ 0,1 мл воды и 3 мл ТФУ. Через 3 ч смесь упаривали в вакууме, повторно растворяли в трет-бутанол и лиофилизировали, получая 171 мг (143%) неочищенного 8-(фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана в качестве ТФУ-аддукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

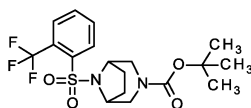
ЖХ-МС (метод 1): Rt=0,54 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=253 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [ч./млн]: 1,40 (2H), 1,77 (2H), 3,19-3,51 (4H), 4,37 (2H), 7,55-7,66 (2H), 7,74 (1H), 7,90 (1H), 8,25-9,50 (2H).

Промежуточное соединение 3. 8-{2-(Трифторметил)фенил}сульфонил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан



Стадия 3.1. трет-Бутил-8-{{2-(трифторметил)фенил}сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

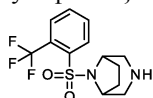


К перемешиваемому раствору 4,246 г (20 ммоль) трет-бутил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 100 мл ДХМ добавляли 14 мл DIPEA (80 ммоль, 4 экв.) и 9,78 г 2-(трифторметил)бензолсульфонил хлорида (40,0 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Органическую фазу удаляли в вакууме и остаток подвергали флэш-хроматографии (этилацетат/гексан), получая 8,18 г (97%) указанного в заглавии соединения.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t=1,36$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=365$ $[M-tBu+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ [ч./млн]: 1,38 (9H), 1,51-1,71 (4H), 2,83 (1H), 3,01 (1H), 3,76 (2H), 4,23 (2H), 7,91 (2H), 8,05 (1H), 8,27 (1H).

Стадия 3.2. 8-{{2-(Трифторметил)фенил}сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]октан

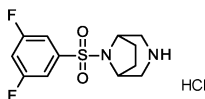


К перемешиваемому раствору 8 г (19,45 ммоль) трет-бутил-8-{{2-(трифторметил)фенил}сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 64 мл ДХМ добавляли 3,3 мл воды и 64 мл ТФУ. Через 3 ч смесь упаривали в вакууме, растирали в порошок с толуолом и повторно упаривали. Остаток повторно растворяли в ДХМ, промывали водным раствором $NaHCO_3$ (10 %) и водой и органическую фазу высушивали и упаривали, получая 6,20 г (95 %) указанного в заглавии соединения.

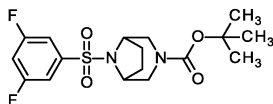
ЖХ-МС (метод 1): $R_t=0,69$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=321$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ [ч./млн]: 1,54 (2H), 1,79 (2H), 2,60 (2H), 2,71 (2H), 4,02 (2H), 7,90 (2H), 8,03 (1H), 8,27 (1H).

Промежуточное соединение 4. 8-[(3,5-Дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан гидрохлорид (1:1)



Стадия 4.1. трет-Бутил-8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

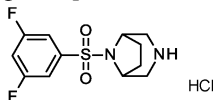


К перемешиваемому раствору 100 мг (0,47 ммоль) трет-бутил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 2 мл DCE добавляли при КТ 246 мкл DIPEA (1,41 ммоль, 3 экв.) и 150 мг 3,5-дифторбензолсульфонил хлорида (0,71 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Органическую фазу промывали три раза водным раствором $NaHCO_3$ (10%) и один раз водой, высушивали и упаривали, получая 188 мг (103%) указанного в заглавии соединения.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t=1,34$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=389$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ [ч./млн]: 1,30 (2H), 1,38 (9H), 1,45 (2H), 2,89 (1H), 3,03 (1H), 3,76 (2H), 4,29 (2H), 7,68 (3H).

Стадия 4.2. 8-[(3,5-Дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан гидрохлорид (1:1)

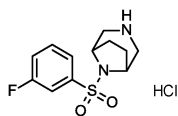


К перемешиваемому раствору 183 мг (0,47 ммоль) трет-бутил 8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 3 мл этанол добавляли при охлаждении на льду 1,8 мл HCl 4M в диоксане (7 ммоль, 15 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Добавляли еще 1 мл HCl 4M в диоксане и через 3 ч перемешивания при КТ, смесь упаривали в вакууме и лиофилизировали из трет-бутанола, получая 157 мг (103%) указанного в заглавии соединения 8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан гидрохлорида (1:1).

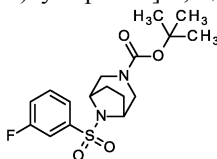
ЖХ-МС (метод 2): $R_t=0,64$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=289$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [ч./млн]: 1,54 (2H), 1,94 (2H), 3,11 (2H), 3,18 (2H), 4,45 (2H), 7,72 (3H), 8,87-9,92 (2H).

Промежуточное соединение 5. 8-[(3-Фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан гидрохлорид (1:1)



Стадия 5.1. трет-Бутил-8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

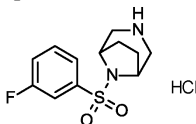


К перемешиваемому раствору 500 мг (2,36 ммоль) трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в ДХМ добавляли 1,6 мл DIPEA (9,4 ммоль, 4 экв.) и 380 мкл 3-фторбензолсульфонил хлорида (2,82 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Органическую фазу удаляли в вакууме и остаток подвергали флэш-хроматографии (этилацетат/гексан), получая 844 мг (97%) указанного в заглавии соединения.

ЖХ-МС (метод 2): $R_t=1,28$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=315$ $M-t-Bu^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ч./млн]: 7,68 (1H), 7,58 (1H), 7,51 (1H), 7,35-7,28 (1H), 4,19 (2H), 3,93 (1H), 3,77 (1H), 3,19-2,96 (2H), 1,69-1,54 (4H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 5.2. 8-[(3-Фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан гидрохлорид (1:1)



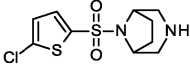
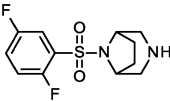
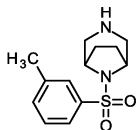
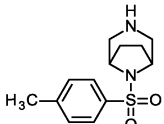
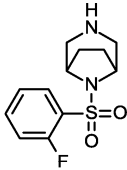
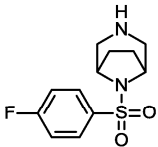
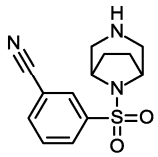
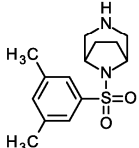
К перемешиваемому раствору 840 мг (2,27 ммоль) 8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в 10 мл этанола добавляли 8,5 мл HCl 4M в диоксане (34 ммоль, 15 экв.) и смесь перемешивали в течение 72 ч при КТ. Смесь упаривали в вакууме, растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали в вакууме, получая 735 мг (105%) указанного в заглавии соединения 8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан гидрохлорида (1:1).

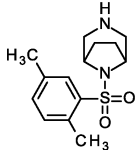
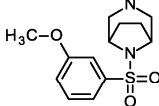
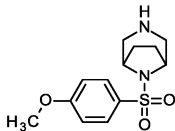
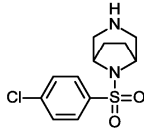
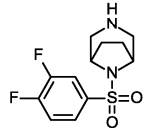
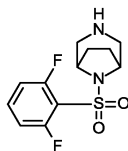
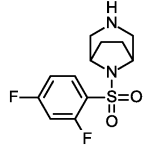
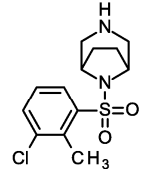
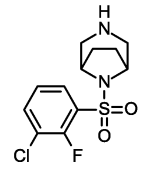
ЖХ-МС (метод 2): $R_t=0,84$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=271$ $[M+H]^+$.

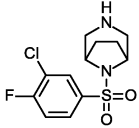
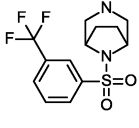
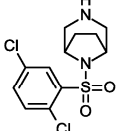
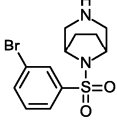
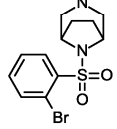
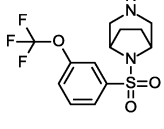
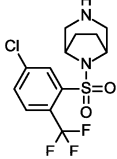
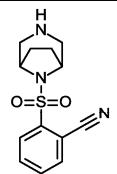
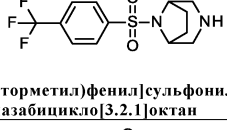
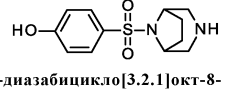
1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [ч./млн]: 1,36-1,54 (2H), 1,81-1,97 (2H), 2,98 - 3,13 (2H), 3,13-3,25 (2H), 4,40 (2H), 7,57-7,65 (1H), 7,66-7,73 (1H), 7,73-7,83 (2H), 9,10-9,90 (1H).

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогично процедурам, представленным для промежуточных соединений 2-5, используя подходящий сульфонил хлорид.

Промежуточное соединение	Структура Название ИЮПАК	ЖХ-МС
6	8-[(2-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0,56$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 288$ $[M+H]^+$
7	8-[[3-(пентафтор-лямбда⁶-сульфанил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,77$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 379$ $[M+H]^+$
8	8-[(3,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,75$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 322$ $[M+H]^+$

9	 8-[(3,5- бис(трифторметил)фенил]сульфонил]- 3,8-диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,92 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 389 [M+H] ⁺
10	 8-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,61 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 293 [M+H] ⁺
11	 8-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,97 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 289 [M+H] ⁺
12	 8-[(3-метилфенил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,72 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 268 [M+H] ⁺
13	 8-[(4-метилфенил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,72 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 268 [M+H] ⁺
14	 8-[(2-фторфенил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,66 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 271 [M+H] ⁺
15	 8-[(4-фторфенил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,66 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 272 [M+H] ⁺
16	 3-[3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8- илсульфонил]бензонитрил	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,63 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 278 [M+H] ⁺
17	 8-[(3,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8- диазацикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,80 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 281 [M+H] ⁺

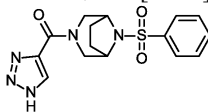
18	 8-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,66 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 281 [M+H] ⁺
19	 8-[(3-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,69 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 284 [M+H] ⁺
20	 8-[(4-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,68 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 283 [M+H] ⁺
21	 8-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,77 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 287 [M+H] ⁺
22	 8-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,72 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 290 [M+H] ⁺
23	 8-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,64 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 289 [M+H] ⁺
24	 8-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,69 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 289 [M+H] ⁺
25	 8-[(3-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,82 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 301 [M+H] ⁺
26	 8-[(3-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,76 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 305 [M+H] ⁺

27	 8-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,78 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 305 [M+H] ⁺
28	 8-[(3-(трифторметил)фенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,76 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 321 [M+H] ⁺
29	 8-[(2,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,80 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 321 [M+H] ⁺
30	 8-[(3-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,66 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 331 [M+H] ⁺
31	 8-[(2-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,70 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 331 [M+H] ⁺
32	 8-[(3-(трифторметокси)фенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,80 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 338 [M+H] ⁺
33	 8-[(5-хлор-2-(трифторметил)фенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,80 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 355 [M+H] ⁺
34	 2-[3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-илсульфонил]бензонитрил	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,54 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 278 [M+H] ⁺
35	 8-[(4-(трифторметил)фенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,72 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 321 [M+H] ⁺
36	 4-[3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-илсульфонил]фенол	ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,48 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 269 [M+H] ⁺

Экспериментальный раздел.

Примеры

Пример 1. [8-(Фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон



Процедура 1.1.

К перемешиваемому и охлажденному раствору 1,87 г (57% чистота, 5,11 ммоль) 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанона (промежуточное соединение 1) в 25 мл NMP добавляли при 0°C 4,45 мл (5 экв., 25,5 ммоль) DIPEA и 0,63 г (0,7 экв., 3,57 ммоль) бензолсульфонил хлорида и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После перемешивания в течение ночи при КТ смесь подвергали препаративной ВЭЖХ, получая 215 мг (0,61 ммоль, 12%) указанного в заглавии соединения 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанона.

ЖХ-МС (метод 1): Rt=0,85 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=348 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ч./млн]: 1,193 (3,38), 1,211 (5,65), 1,228 (4,02), 1,262 (0,76), 1,382 (1,39), 1,406 (3,26), 1,427 (1,85), 1,510 (1,94), 2,323 (0,45), 2,327 (0,62), 2,331 (0,43), 2,518 (2,26), 2,523 (1,43), 2,665 (0,45), 2,669 (0,63), 2,673 (0,45), 2,963 (3,11), 2,992 (3,35), 3,397 (2,90), 4,282 (3,57), 4,337 (7,53), 4,368 (3,35), 7,593 (6,59), 7,597 (2,73), 7,611 (16,00), 7,631 (11,11), 7,690 (3,31), 7,693 (6,32), 7,696 (3,91), 7,707 (2,79), 7,711 (8,65), 7,716 (2,33), 7,727 (1,88), 7,730 (2,99), 7,885 (11,98), 7,889 (15,82), 7,894 (4,11), 7,907 (12,63).

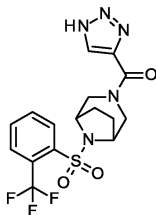
Процедура 1.2.

К перемешиваемому раствору 504 мг (2 ммоль) 8-(фенилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (промежуточное соединение 2) в 6 мл NMP добавляли при КТ 452 мг (2 экв., 4 ммоль) 1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, 1045 мкл (3 экв., 6 ммоль) DIPEA и 1,52 г (2 экв., 4 ммоль) НАТУ и смесь перемешивали в течение 6 ч. Смесь ресуспендировали в этилацетате, промывали водой, высушивали с помощью сульфата натрия, упаривали и остаток подвергали флэш-хроматографии, используя этилацетат и гексан, получая 787 мг (1,93 ммоль, 96%) указанного в заглавии соединения 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанона.

Процедура 1.3.

К раствору трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (0,3 ммоль, 750 мкл, 0,4 М) в DCE добавляли бензолсульфонил хлорид (0,45 ммоль, 900 мкл, 0,5 М, 1,5 экв.) в DCE и 0,9 ммоль DIPEA (156 мкл, 3 экв.) и смесь встряхивали в течение ночи при КТ. Добавляли 2 мл ТФУ/DCE 3:1 и смесь встряхивали при КТ в течение 3 ч. После упаривания растворителя добавляли 1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (0,6 ммоль, 1,2 мл, 2 экв., 0,5М) в NMP, 928 мкл DIPEA (3,6 ммоль, 12 экв.; доведение pH до 8) и НАТУ (0,6 ммоль, 1,2 мл, 2 экв., 0,5 М) в NMP и смесь встряхивали в течение ночи, получая после препаративной ВЭЖХ 26 мг (25%) указанного в заглавии соединения 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанона.

Пример 2. 1Н-1,2,3-триазол-4-ил[8-{2-(трифторметил)фенил}сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон

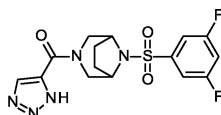


1,92 г (50% чистота, 3,00 ммоль) 8-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (промежуточное соединение 3) подвергали реакции аналогично примеру 1, процедуре 1.2 с 0,678 г (6 ммоль, 2 экв.) 1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, получая после обработки и очистки 792 мг (62%) указанного в заглавии соединения 1Н-1,2,3-триазол-4-ил[8-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон.

ЖХ-МС (метод 1): Rt=0,96 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=416 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ч./млн]: 1,602 (2,82), 1,629 (2,52), 1,689 (12,16), 1,980 (0,53), 2,073 (1,54), 2,327 (1,17), 2,669 (1,20), 2,673 (0,87), 2,934 (3,84), 2,964 (4,10), 3,379 (5,16), 4,293 (5,08), 4,355 (9,64), 4,386 (4,07), 4,519 (0,72), 7,890 (1,47), 7,908 (5,87), 7,913 (7,23), 7,920 (16,00), 7,927 (6,81), 7,932 (7,53), 7,936 (7,64), 7,950 (2,37), 7,955 (1,54), 8,018 (0,79), 8,030 (7,57), 8,037 (6,89), 8,053 (5,61), 8,295 (7,27), 8,311 (6,51), 8,317 (6,21), 15,524 (0,53).

Пример 3. {8-[(3,5-Дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон

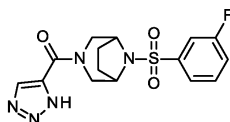


3,46 г (12,00 ммоль) 8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октана (промежуточное соединение 4) подвергали реакции аналогично примеру 1, процедуре 1.2 с 2,714 г (12 ммоль, 2 экв.) 1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, получая после обработки и очистки 1,93 г (42%) указанного в заглавии соединения {8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон.

ЖХ-МС (метод 1): Rt=0,93 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=384 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [ч./млн.]: 1,106 (1,26), 1,153 (0,74), 1,171 (1,48), 1,188 (0,74), 1,317 (4,22), 1,336 (6,93), 1,352 (4,93), 1,384 (1,15), 1,452 (1,67), 1,475 (4,11), 1,496 (2,26), 1,539 (1,26), 1,561 (1,63), 1,619 (1,48), 1,979 (1,26), 1,986 (2,74), 2,322 (1,07), 2,326 (1,48), 2,331 (1,04), 2,518 (6,26), 2,522 (4,19), 2,664 (1,07), 2,668 (1,52), 2,673 (1,07), 2,685 (0,59), 2,692 (1,00), 2,982 (3,59), 3,014 (3,67), 3,282 (0,52), 3,301 (1,00), 3,382 (3,74), 3,412 (3,81), 4,016 (0,63), 4,034 (0,59), 4,345 (6,04), 4,374 (8,00), 4,432 (4,74), 4,739 (1,33), 4,770 (1,26), 7,678 (12,00), 7,694 (15,93), 7,698 (16,00), 7,716 (4,00), 7,722 (3,56), 7,727 (1,59), 8,084 (3,89), 8,541 (4,07), 15,373 (1,67), 15,690 (1,00).

Пример 4. {8-[(3-Фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон



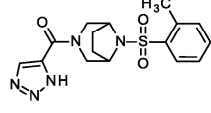
3,24 г (12,00 ммоль) 8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан (промежуточное соединение 5) подвергали реакции аналогично примеру 1, процедуре 1.2 с 2,714 г (12 ммоль, 2 экв.) 1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, получая после обработки и очистки 1,15 г (26%) указанного в заглавии соединения {8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон.

ЖХ-МС (метод 1): Rt=0,89 мин; МС (ЭРИ-положит.): m/z=366 [M+H]⁺.

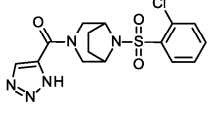
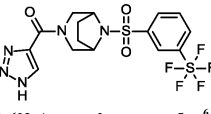
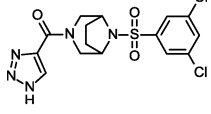
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [ч./млн.]: 1,154 (1,28), 1,172 (2,67), 1,189 (3,43), 1,205 (2,55), 1,217 (0,78), 1,248 (4,37), 1,269 (6,76), 1,284 (4,95), 1,316 (1,10), 1,419 (1,60), 1,442 (3,75), 1,463 (2,05), 1,532 (2,35), 1,552 (3,45), 1,578 (1,30), 1,987 (4,67), 2,074 (0,74), 2,323 (0,84), 2,327 (1,16), 2,331 (0,86), 2,523 (3,65), 2,665 (0,90), 2,669 (1,20), 2,673 (0,90), 2,686 (2,75), 2,972 (3,99), 3,003 (4,11), 3,376 (4,95), 3,409 (4,43), 4,016 (1,08), 4,034 (1,00), 4,342 (7,38), 4,377 (7,64), 4,524 (1,96), 4,552 (1,84), 7,563 (1,84), 7,568 (2,49), 7,573 (2,29), 7,587 (4,79), 7,591 (5,25), 7,606 (2,93), 7,609 (3,27), 7,612 (3,43), 7,615 (3,09), 7,650 (2,65), 7,666 (3,73), 7,671 (5,97), 7,685 (5,69), 7,692 (3,89), 7,705 (3,25), 7,749 (16,00), 7,752 (13,33), 7,758 (4,71), 7,769 (11,91), 8,307 (5,49).

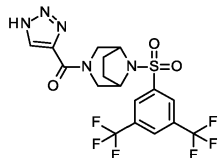
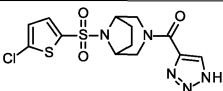
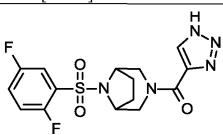
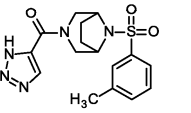
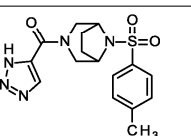
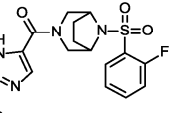
Следующие примеры приготавливали аналогично примеру 1, процедуре 1.1, используя 3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон (промежуточное соединение 1):

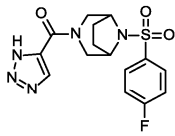
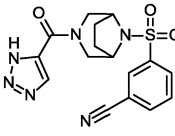
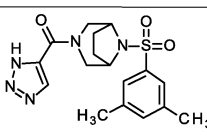
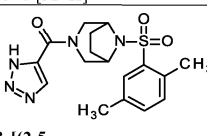
Пример	Структура Название ИЮПАК ЖХ-МС	Данные ЯМР
5	{8-[(3-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанон	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.]: 1,237 (4,68), 1,257 (6,72), 1,273 (5,06), 1,306 (1,07), 1,429 (1,44), 1,450 (3,48), 1,463 (2,18), 1,471 (2,09), 1,541 (2,27), 1,563 (3,29), 1,587 (1,30), 1,693 (0,46), 2,074 (7,65), 2,322 (1,95), 2,327 (2,69), 2,331 (1,86), 2,518 (11,08), 2,523 (6,82), 2,539 (2,04),

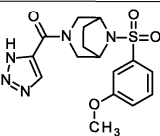
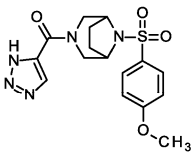
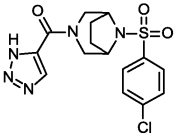
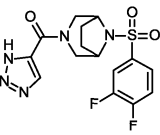
	ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,98 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 382 [M+H] ⁺	2,664 (1,95), 2,669 (2,69), 2,674 (1,95), 2,693 (0,74), 2,966 (3,62), 2,998 (3,76), 3,369 (5,38), 3,402 (4,36), 4,344 (7,51), 4,377 (4,87), 4,542 (2,13), 4,573 (2,04), 5,758 (0,60), 7,628 (6,68), 7,649 (15,95), 7,668 (9,97), 7,786 (6,45), 7,788 (7,47), 7,791 (7,23), 7,793 (7,14), 7,806 (5,29), 7,808 (5,29), 7,811 (6,03), 7,814 (5,01), 7,865 (6,31), 7,870 (7,74), 7,872 (6,26), 7,885 (5,24), 7,889 (6,77), 7,892 (5,19), 7,939 (10,30), 7,944 (16,00), 7,949 (8,26), 8,042 (0,46), 8,153 (1,21), 8,294 (8,67).
6	 {8-[(2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазобисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,94 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 362 [M+H] ⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 1,226 (0,70), 1,463 (0,43), 1,586 (0,92), 1,652 (0,45), 1,673 (0,87), 1,714 (1,78), 1,731 (1,23), 2,397 (6,30), 2,518 (1,40), 2,523 (0,86), 2,539 (1,46), 2,614 (0,41), 2,633 (16,00), 2,900 (0,94), 2,933 (0,99), 3,353 (1,88), 3,390 (0,64), 4,176 (1,13), 4,221 (1,14), 4,299 (0,42), 4,337 (1,10), 4,370 (1,04), 4,466 (0,55), 4,497 (0,68), 7,401 (1,30), 7,413 (1,11), 7,421 (1,57), 7,432 (2,04), 7,453 (2,41), 7,474 (2,30), 7,578 (1,43), 7,582 (1,45), 7,597 (2,19), 7,600 (2,10), 7,616 (0,92), 7,619 (0,88), 7,762 (1,92), 7,783 (1,67), 7,934 (2,18), 7,937 (2,13), 7,954 (2,09), 7,957 (1,94), 8,300 (2,03).

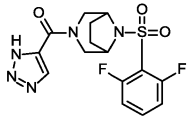
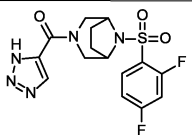
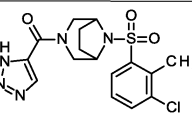
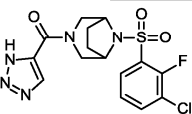
Следующие примеры приготавливали аналогично примеру 1, используя данное промежуточное соединение:

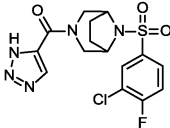
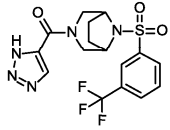
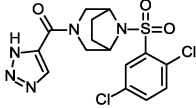
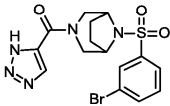
№ Примера № Проме- жуточного соединения	Структура Название ИЮПАК ЖХ-МС	Данные ЯМР
7 Пром. 6	 {8-[(2-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазобисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,89 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 383 [M+H] ⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 0,850 (0,59), 1,232 (1,37), 1,238 (1,54), 1,261 (0,82), 1,603 (0,66), 1,688 (2,17), 2,083 (16,00), 2,326 (0,41), 2,518 (1,70), 2,522 (1,21), 2,668 (0,42), 2,942 (0,79), 2,972 (0,86), 3,353 (0,84), 3,385 (0,79), 4,305 (1,06), 4,365 (2,21), 4,397 (0,92), 7,557 (1,21), 7,561 (1,27), 7,574 (1,87), 7,577 (1,68), 7,578 (1,97), 7,581 (1,45), 7,593 (1,65), 7,598 (1,78), 7,672 (0,92), 7,677 (0,88), 7,693 (2,48), 7,696 (2,69), 7,710 (2,67), 7,713 (5,88), 7,717 (3,44), 7,733 (1,12), 7,738 (0,62), 8,070 (2,34), 8,073 (2,38), 8,090 (2,05), 8,093 (2,07), 8,132 (1,08).
8 Пром. 7	 {8-[(3-(пентафтор-лямбда⁶-сульфанил)фенил)сульфонил]-3,8-диазобисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 1,08 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 474 [M+H] ⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 1,190 (1,84), 1,209 (2,91), 1,227 (2,25), 1,258 (0,47), 1,449 (0,63), 1,470 (1,62), 1,494 (0,92), 1,567 (0,92), 1,587 (1,36), 1,974 (0,57), 2,074 (16,00), 2,323 (0,61), 2,327 (0,92), 2,332 (0,68), 2,518 (4,49), 2,523 (3,22), 2,665 (0,65), 2,669 (0,94), 2,673 (0,66), 2,978 (1,63), 3,010 (1,70), 3,378 (1,50), 3,410 (1,50), 4,350 (1,65), 4,383 (1,68), 4,405 (2,02), 4,447 (1,96), 7,877 (1,60), 7,898 (3,30), 7,919 (1,79), 8,134 (0,69), 8,245 (3,64), 8,255 (4,12), 8,260 (7,74), 8,264 (10,21), 8,290 (3,80), 8,292 (3,68), 8,296 (3,09), 8,298 (2,75), 8,311 (3,35), 8,314 (3,20), 8,319 (2,49).
9 Пром. 8	 {8-[(3,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазобисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 1,08 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 416 [M+H] ⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 1,290 (1,08), 1,309 (1,71), 1,326 (1,24), 1,485 (0,95), 1,508 (0,51), 1,582 (0,56), 1,603 (0,79), 1,980 (0,41), 2,075 (9,23), 2,322 (0,44), 2,327 (0,65), 2,332 (0,47), 2,518 (2,54), 2,523 (1,80), 2,665 (0,47), 2,669 (0,66), 2,673 (0,47), 2,979 (0,98), 3,011 (1,00), 3,381 (0,90), 3,412 (0,90), 4,340 (0,94), 4,371 (0,92), 4,413 (1,12), 4,465 (1,12), 7,955 (13,36), 7,959 (16,00), 8,027 (4,22), 8,031 (6,43), 8,036 (3,12).

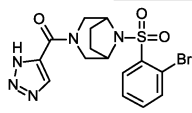
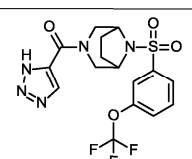
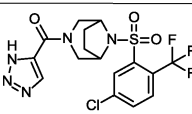
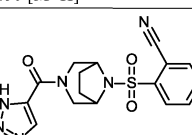
10 Пром. 9	 [8-({[3,5-бис(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 1,18 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 484 [M+H]⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,220 (1,32), 1,238 (2,15), 1,256 (1,44), 1,467 (0,46), 1,488 (1,15), 1,511 (0,63), 1,592 (0,70), 1,614 (1,05), 1,636 (0,40), 2,518 (0,53), 2,992 (1,21), 3,024 (1,25), 3,389 (1,39), 3,420 (1,32), 4,340 (1,13), 4,372 (1,06), 4,526 (1,52), 4,564 (1,82), 8,317 (1,07), 8,540 (16,00).
11 Пром. 10	 {8-[(5-хлортиофен-2-ил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,88 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 388 [M+H]⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,232 (0,44), 1,492 (6,67), 1,520 (2,33), 1,575 (0,52), 1,622 (2,01), 2,074 (4,86), 2,327 (0,43), 2,518 (1,79), 2,523 (1,25), 2,669 (0,43), 2,985 (2,56), 3,016 (2,78), 3,389 (2,17), 3,422 (2,24), 4,318 (3,06), 4,376 (5,63), 4,409 (2,51), 4,582 (0,42), 7,328 (16,00), 7,338 (15,97), 7,691 (14,95), 7,702 (14,38).
12 Пром. 11	 {8-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 0,89 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 384 [M+H]⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 0,833 (0,69), 0,851 (1,87), 0,868 (0,59), 1,233 (4,47), 1,469 (6,63), 1,489 (9,77), 1,507 (10,60), 1,558 (6,43), 1,581 (2,94), 1,662 (5,84), 1,986 (1,47), 2,005 (1,28), 2,024 (0,69), 2,323 (2,21), 2,327 (3,14), 2,331 (2,16), 2,518 (11,39), 2,523 (7,90), 2,665 (2,26), 2,669 (3,09), 2,674 (2,16), 2,955 (6,82), 2,985 (6,92), 3,362 (6,72), 3,394 (6,48), 4,356 (8,49), 4,384 (8,29), 4,414 (16,00), 4,561 (1,82), 5,321 (0,79), 5,333 (0,44), 7,552 (4,76), 7,562 (5,06), 7,575 (11,48), 7,585 (11,29), 7,599 (8,74), 7,608 (8,10), 7,633 (3,83), 7,642 (7,75), 7,651 (7,26), 7,662 (8,83), 7,670 (6,43), 7,674 (5,60), 7,683 (11,44), 7,690 (7,41), 7,693 (7,61), 7,696 (8,98), 7,702 (10,50), 7,710 (6,38), 7,715 (7,90), 7,723 (5,15), 8,054 (0,39), 8,316 (2,11), 15,545 (1,62).
13 Пром. 12	 {8-[(3-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): Rt = 0,89 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 362 [M+H]⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,211 (1,02), 1,231 (1,82), 1,247 (1,28), 1,404 (0,96), 1,425 (0,52), 1,494 (0,57), 1,513 (0,81), 1,964 (0,61), 2,073 (1,98), 2,396 (16,00), 2,518 (1,22), 2,522 (0,82), 2,959 (0,96), 2,989 (1,06), 3,362 (1,33), 3,395 (1,01), 4,274 (1,08), 4,330 (2,12), 4,362 (0,93), 7,468 (0,85), 7,487 (2,90), 7,504 (4,50), 7,509 (3,02), 7,525 (0,56), 7,529 (0,67), 7,669 (0,99), 7,672 (1,86), 7,676 (1,23), 7,685 (0,71), 7,690 (1,43), 7,694 (0,98), 7,714 (2,15), 7,718 (2,97).
14 Пром. 13	 {8-[(4-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): Rt = 0,88 мин; МС (ЭРИ-положит): m/z = 362 [M+H]⁺	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,204 (1,02), 1,222 (1,75), 1,238 (1,24), 1,373 (0,42), 1,399 (0,95), 1,420 (0,52), 1,485 (0,59), 1,502 (0,81), 1,963 (1,05), 2,074 (1,96), 2,397 (16,00), 2,518 (1,22), 2,523 (0,84), 2,952 (1,01), 2,982 (1,03), 3,359 (1,49), 3,391 (1,02), 4,257 (1,10), 4,301 (1,13), 4,329 (1,02), 4,362 (0,91), 7,401 (4,07), 7,421 (4,45), 7,749 (0,41), 7,762 (5,95), 7,766 (2,00), 7,783 (5,21).
15 Пром. 14	 {8-[(2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,231 (0,88), 1,416 (5,63), 1,436 (9,87), 1,452 (7,25), 1,467 (2,57), 1,481 (3,45), 1,531 (5,52), 1,553 (2,82), 1,614 (3,34), 1,632 (4,73), 1,977 (4,35), 2,074 (0,44), 2,322 (1,26), 2,326 (1,70), 2,331 (1,18), 2,336 (0,55), 2,518 (6,86), 2,522 (4,51), 2,659 (0,63).

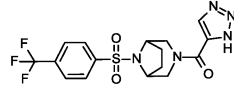
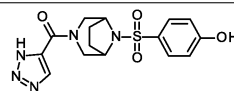
	ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_f = 0,82$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 366 [M+H]^+$	2,664 (1,26), 2,668 (1,81), 2,673 (1,45), 2,949 (5,61), 2,979 (6,13), 3,251 (0,49), 3,357 (6,51), 3,390 (5,55), 3,902 (0,68), 4,313 (6,56), 4,378 (12,88), 4,410 (5,55), 4,550 (1,50), 7,403 (9,14), 7,406 (10,53), 7,422 (15,29), 7,425 (16,00), 7,441 (11,51), 7,444 (11,19), 7,463 (7,19), 7,466 (7,00), 7,484 (9,52), 7,486 (8,78), 7,490 (7,90), 7,493 (7,25), 7,511 (8,45), 7,514 (7,38), 7,739 (4,10), 7,743 (4,54), 7,752 (4,59), 7,756 (6,26), 7,760 (5,88), 7,762 (5,44), 7,764 (5,58), 7,770 (5,28), 7,773 (5,58), 7,774 (5,61), 7,777 (5,85), 7,783 (3,94), 7,791 (3,64), 7,795 (3,45), 7,867 (7,36), 7,871 (7,11), 7,886 (12,28), 7,890 (11,41), 7,905 (6,62), 7,909 (5,91), 8,308 (1,72), 15,533 (1,18).
16 Пром. 15	 {8-[(4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_f = 0,84$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 366 [M+H]^+$	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [част. на млн]: 1,228 (2,98), 1,247 (4,48), 1,263 (3,30), 1,281 (0,72), 1,296 (0,66), 1,411 (1,02), 1,434 (2,49), 1,455 (1,38), 1,522 (1,37), 1,541 (1,95), 1,564 (0,76), 1,970 (2,03), 2,074 (6,02), 2,322 (0,64), 2,326 (0,86), 2,331 (0,59), 2,518 (3,54), 2,522 (2,37), 2,664 (0,64), 2,668 (0,88), 2,673 (0,59), 2,966 (2,36), 2,994 (2,49), 3,369 (2,19), 3,402 (2,19), 4,288 (2,75), 4,339 (5,75), 4,370 (2,46), 4,529 (0,52), 7,424 (1,17), 7,432 (7,92), 7,438 (2,71), 7,449 (3,40), 7,454 (16,00), 7,459 (3,06), 7,471 (2,78), 7,476 (8,63), 7,485 (0,88), 7,949 (1,13), 7,957 (8,22), 7,962 (3,81), 7,970 (9,09), 7,975 (4,36), 7,980 (9,17), 7,987 (3,32), 7,992 (7,75), 8,000 (0,76), 8,309 (0,54), 15,529 (0,49).
17 Пром. 16	 3-{[3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил}бензонитрил ЖХ-МС (Метод 3): $R_f = 0,78$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 373 [M+H]^+$	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [част. на млн]: 1,203 (0,53), 1,235 (3,02), 1,251 (4,12), 1,272 (2,87), 1,303 (0,63), 1,389 (0,44), 1,434 (0,89), 1,455 (2,20), 1,478 (1,22), 1,548 (1,33), 1,571 (1,86), 1,976 (1,59), 2,074 (16,00), 2,323 (0,52), 2,327 (0,73), 2,331 (0,50), 2,518 (3,20), 2,523 (2,15), 2,665 (0,55), 2,669 (0,74), 2,673 (0,53), 2,984 (2,25), 3,016 (2,33), 3,387 (2,13), 3,419 (2,14), 4,341 (2,38), 4,370 (4,44), 4,420 (2,57), 4,546 (0,59), 7,800 (4,00), 7,813 (0,77), 7,821 (8,61), 7,832 (0,55), 7,840 (4,82), 8,134 (0,78), 8,174 (3,83), 8,177 (5,89), 8,180 (4,75), 8,193 (3,95), 8,197 (5,19), 8,200 (4,10), 8,209 (4,24), 8,212 (4,44), 8,214 (4,75), 8,217 (3,93), 8,229 (3,90), 8,232 (3,84), 8,234 (4,37), 8,237 (3,30), 8,315 (0,74), 8,418 (6,16), 8,422 (9,48), 8,425 (5,35).
18 Пром. 17	 {8-[(3,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_f = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 376 [M+H]^+$	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [част. на млн]: 1,232 (0,63), 1,252 (0,93), 1,269 (0,68), 1,405 (0,52), 1,518 (0,47), 2,074 (7,89), 2,350 (16,00), 2,518 (0,55), 2,957 (0,54), 2,987 (0,56), 3,333 (0,42), 3,359 (0,64), 3,391 (0,56), 4,265 (0,59), 4,323 (0,91), 4,356 (0,48), 7,329 (1,72), 7,503 (3,49), 7,505 (3,63), 7,507 (3,35).
19 Пром. 18	 {8-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_f = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 376 [M+H]^+$	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [част. на млн]: 1,142 (0,79), 1,158 (0,79), 1,580 (1,03), 1,604 (0,56), 1,650 (0,49), 1,671 (0,98), 1,712 (1,93), 1,734 (1,37), 2,322 (0,40), 2,326 (0,54), 2,331 (0,50), 2,356 (15,66), 2,518 (1,64), 2,522 (1,12), 2,557 (0,67), 2,575 (16,00), 2,668 (0,43), 2,886 (1,07), 2,917 (1,11),

	3-ил}{(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 376 [M+H]^+$	3,307 (1,44), 4,174 (1,32), 4,211 (1,30), 4,333 (0,98), 4,364 (0,95), 4,465 (0,59), 4,496 (0,56), 7,330 (2,18), 7,350 (3,92), 7,393 (2,38), 7,395 (2,33), 7,412 (1,30), 7,415 (1,26), 7,752 (3,55), 7,755 (3,39), 8,296 (2,10).
20 Пром. 19	 {8-[(3-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}{(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,84$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 378 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 0,852 (0,44), 1,158 (1,64), 1,174 (1,64), 1,237 (6,74), 1,256 (9,43), 1,272 (6,45), 1,305 (1,46), 1,390 (2,10), 1,413 (4,70), 1,434 (2,69), 1,503 (3,12), 1,521 (4,41), 1,546 (1,66), 1,968 (2,60), 2,074 (16,00), 2,327 (1,66), 2,669 (1,72), 2,962 (4,41), 2,991 (4,64), 3,334 (5,43), 3,365 (6,95), 3,397 (5,75), 3,655 (0,64), 4,018 (0,47), 4,311 (6,07), 4,339 (6,80), 4,366 (9,96), 4,514 (2,57), 4,544 (2,45), 7,257 (6,07), 7,263 (6,45), 7,277 (6,77), 7,281 (7,50), 7,352 (13,23), 7,357 (9,87), 7,446 (6,86), 7,466 (11,15), 7,510 (9,87), 7,530 (12,96), 7,550 (5,17), 8,035 (0,41), 8,144 (1,11), 8,299 (7,47), 15,425 (0,47).
21 Пром. 20	 {8-[(4-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}{(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,82$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 378 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,139 (1,54), 1,156 (1,61), 1,209 (2,16), 1,228 (3,78), 1,244 (2,56), 1,276 (0,56), 1,379 (0,86), 1,403 (1,94), 1,424 (1,07), 1,455 (0,41), 1,489 (1,25), 1,507 (1,84), 1,532 (0,68), 1,964 (1,26), 2,074 (1,53), 2,322 (0,52), 2,326 (0,74), 2,331 (0,51), 2,518 (2,92), 2,522 (1,96), 2,664 (0,55), 2,668 (0,74), 2,673 (0,53), 2,948 (2,05), 2,979 (2,12), 3,355 (2,79), 3,387 (2,50), 3,823 (1,50), 4,238 (2,27), 4,282 (2,29), 4,328 (1,90), 4,360 (1,79), 4,496 (1,16), 4,528 (1,08), 7,095 (1,84), 7,102 (14,27), 7,108 (4,04), 7,120 (4,38), 7,125 (15,44), 7,132 (1,43), 7,788 (0,81), 7,792 (1,82), 7,800 (16,00), 7,805 (4,27), 7,810 (1,12), 7,817 (4,41), 7,822 (14,12), 7,830 (1,30), 8,292 (4,44).
22 Пром. 21	 {8-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}{(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,93$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 382 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,246 (2,01), 1,265 (3,06), 1,282 (2,27), 1,314 (0,47), 1,420 (0,72), 1,443 (1,71), 1,465 (0,95), 1,531 (0,95), 1,550 (1,36), 1,971 (1,42), 2,074 (3,53), 2,322 (0,54), 2,326 (0,76), 2,331 (0,53), 2,518 (2,88), 2,522 (1,95), 2,664 (0,57), 2,668 (0,72), 2,673 (0,53), 2,965 (1,64), 2,994 (1,70), 3,369 (1,51), 3,401 (1,50), 4,295 (1,95), 4,342 (4,14), 4,372 (1,75), 7,671 (1,93), 7,677 (12,56), 7,682 (3,62), 7,694 (4,82), 7,699 (16,00), 7,705 (1,68), 7,894 (1,10), 7,898 (2,17), 7,904 (15,64), 7,909 (4,34), 7,915 (1,11), 7,922 (3,92), 7,927 (12,07), 7,933 (1,28).
23 Пром. 22	 {8-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}{(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,89$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 384 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,241 (0,53), 1,267 (0,85), 1,294 (3,22), 1,315 (4,82), 1,330 (3,56), 1,361 (0,83), 1,437 (1,14), 1,458 (2,75), 1,481 (1,45), 1,551 (1,65), 1,571 (2,32), 1,594 (0,86), 1,978 (1,95), 2,074 (16,00), 2,323 (0,86), 2,327 (1,20), 2,331 (0,85), 2,518 (4,64), 2,523 (3,18), 2,665 (0,86), 2,669 (1,18), 2,674 (0,83), 2,977 (2,87), 3,007 (2,87), 3,380 (2,67), 3,412 (2,65), 4,341 (5,31), 4,377 (4,86), 4,542 (0,77), 7,668 (1,85), 7,690 (3,42), 7,693 (2,56), 7,709 (3,54), 7,715 (3,36), 7,735 (2,95), 7,784 (2,87), 7,789 (3,18), 7,792 (2,79), 7,795 (2,79), 7,798 (2,48), 7,806 (1,99), 7,809 (2,02), 7,816 (1,61), 7,819 (1,32), 8,038 (2,52), 8,044 (2,85), 8,057 (2,97), 8,063 (4,58), 8,069 (2,65), 8,082 (2,63), 8,087 (2,42), 8,135 (1,02), 8,320 (1,00), 15,535 (0,43).

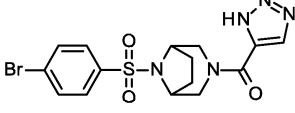
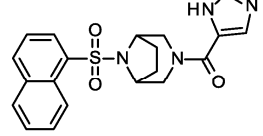
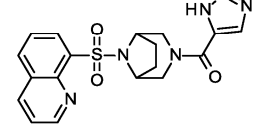
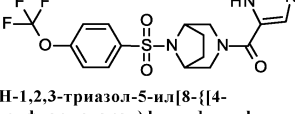
24 Пром. 23	 {8-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазобикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,82$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 384 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 1,232 (0,63), 1,445 (1,09), 1,472 (4,23), 1,492 (6,66), 1,508 (5,24), 1,522 (2,73), 1,576 (3,93), 1,597 (1,94), 1,678 (3,17), 1,983 (2,89), 2,074 (0,96), 2,322 (1,23), 2,326 (1,69), 2,331 (1,17), 2,518 (6,28), 2,522 (4,31), 2,664 (1,26), 2,668 (1,69), 2,673 (1,20), 2,959 (3,93), 2,988 (4,01), 3,365 (3,69), 3,397 (3,52), 4,374 (4,94), 4,402 (5,00), 4,433 (9,50), 4,561 (0,85), 7,322 (10,62), 7,344 (16,00), 7,367 (12,10), 7,747 (2,16), 7,762 (5,35), 7,768 (4,10), 7,777 (2,92), 7,783 (8,44), 7,789 (2,87), 7,799 (4,01), 7,804 (4,61), 7,819 (2,02), 8,055 (0,41), 8,133 (1,06), 8,315 (0,74), 15,546 (0,71).
25 Пром. 24	 {8-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазобикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,87$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 384 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 0,850 (0,59), 1,208 (1,00), 1,225 (1,59), 1,232 (1,48), 1,425 (1,95), 1,452 (8,09), 1,472 (12,93), 1,489 (11,39), 1,501 (6,61), 1,550 (7,91), 1,571 (3,90), 1,594 (1,89), 1,651 (7,56), 1,981 (5,43), 2,075 (9,86), 2,323 (2,48), 2,327 (3,54), 2,332 (2,48), 2,336 (1,06), 2,518 (12,04), 2,523 (9,21), 2,665 (2,60), 2,669 (3,84), 2,673 (2,72), 2,947 (8,56), 2,977 (9,09), 3,248 (0,83), 3,331 (16,00), 3,354 (10,92), 3,387 (8,86), 3,563 (0,47), 4,304 (9,86), 4,375 (15,47), 4,409 (7,85), 4,530 (2,89), 7,302 (6,55), 7,306 (6,79), 7,309 (6,85), 7,322 (13,17), 7,329 (13,52), 7,344 (6,97), 7,349 (7,08), 7,351 (6,79), 7,582 (8,56), 7,587 (9,03), 7,604 (10,51), 7,610 (12,87), 7,615 (10,21), 7,631 (8,80), 7,637 (8,68), 7,931 (8,50), 7,946 (9,74), 7,952 (15,11), 7,968 (15,00), 7,974 (9,15), 7,989 (8,09), 8,051 (1,06), 8,136 (0,53), 8,313 (5,43), 15,539 (1,65).
26 Пром. 25	 {8-[(3-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазобикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1,02$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 396 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 1,624 (0,77), 1,643 (0,52), 1,687 (0,43), 1,710 (0,72), 1,760 (0,51), 1,789 (0,99), 1,804 (1,40), 1,975 (0,63), 2,075 (2,60), 2,518 (1,36), 2,523 (1,06), 2,647 (0,60), 2,654 (0,43), 2,674 (16,00), 2,916 (0,82), 2,948 (0,86), 3,366 (0,81), 4,190 (0,96), 4,240 (0,95), 4,339 (0,79), 4,371 (0,77), 7,450 (1,25), 7,470 (2,72), 7,490 (1,47), 7,805 (2,09), 7,808 (2,14), 7,825 (1,90), 7,827 (1,81), 7,964 (2,13), 7,967 (2,07), 7,984 (1,97), 7,987 (1,82).
27 Пром. 26	 {8-[(3-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазобикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,94$ мин; МС (ЭРИотриц): $m/z = 398 [M-H]^-$	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн]: 1,183 (2,18), 1,199 (2,26), 1,232 (0,78), 1,426 (1,52), 1,452 (5,02), 1,470 (8,37), 1,485 (5,96), 1,517 (2,80), 1,568 (4,75), 1,591 (2,53), 1,651 (3,04), 1,670 (4,48), 1,983 (4,79), 2,075 (3,04), 2,318 (0,74), 2,323 (1,60), 2,327 (2,37), 2,332 (1,64), 2,336 (0,70), 2,518 (7,51), 2,523 (5,96), 2,660 (0,78), 2,665 (1,67), 2,669 (2,41), 2,673 (1,79), 2,678 (0,86), 2,959 (4,48), 2,989 (4,71), 3,230 (0,51), 3,263 (0,97), 3,368 (6,35), 3,400 (5,53), 4,338 (5,80), 4,388 (8,99), 4,413 (7,20), 4,539 (2,26), 4,568 (2,10), 7,435 (7,44), 7,437 (7,44), 7,455 (15,57), 7,457 (16,00), 7,475 (8,88), 7,478 (8,72), 7,834 (0,82), 7,844 (6,31), 7,848 (7,86), 7,855 (2,06), 7,860 (7,28), 7,863 (12,34), 7,868 (6,77), 7,880 (6,23), 7,884 (6,19), 7,950 (7,40), 7,954 (7,32), 7,967 (8,60), 7,971 (11,64), 7,974 (7,24), 7,988 (7,28), 7,991 (6,00), 8,053 (1,05), 8,140 (1,83), 8,314 (5,64), 15,463 (0,55).

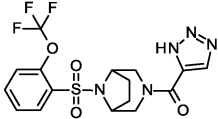
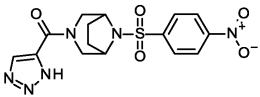
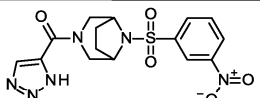
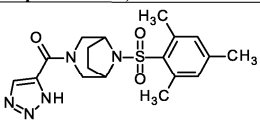
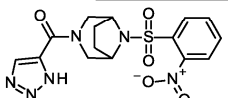
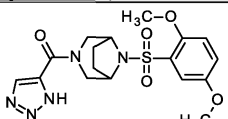
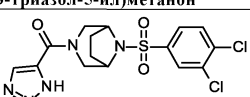
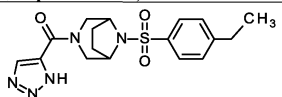
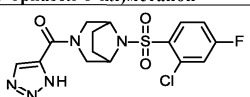
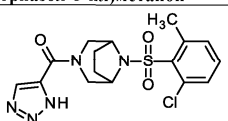
28 Пром. 27	 8-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,96$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 400 [M+H]^+$	$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [част. на млн]: 1,232 (1,29), 1,278 (4,18), 1,298 (6,56), 1,315 (4,88), 1,345 (1,09), 1,442 (1,48), 1,464 (3,67), 1,486 (1,95), 1,556 (2,15), 1,579 (3,08), 1,977 (1,95), 2,075 (4,72), 2,323 (1,52), 2,327 (2,22), 2,332 (1,60), 2,450 (0,43), 2,455 (0,43), 2,460 (0,43), 2,465 (0,51), 2,469 (0,82), 2,518 (9,01), 2,523 (6,52), 2,665 (1,60), 2,669 (2,30), 2,673 (1,64), 2,976 (3,71), 3,007 (3,82), 3,378 (3,63), 3,410 (3,51), 4,343 (6,28), 4,367 (4,76), 4,408 (4,25), 4,547 (1,01), 7,648 (8,08), 7,660 (0,82), 7,670 (16,00), 7,693 (9,33), 7,927 (4,49), 7,933 (5,23), 7,938 (5,27), 7,944 (5,15), 7,949 (4,84), 7,955 (5,23), 7,960 (4,33), 7,966 (4,57), 8,149 (9,09), 8,155 (8,94), 8,166 (9,01), 8,172 (8,55), 8,312 (1,33), 15,548 (0,86).
29 Пром. 28	 1Н-1,2,3-триазол-5-ил}{8-[(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ил}метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,98$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 416 [M+H]^+$	$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [част. на млн]: 1,160 (0,71), 1,190 (4,10), 1,209 (6,50), 1,227 (5,17), 1,258 (1,02), 1,430 (1,40), 1,452 (3,57), 1,475 (2,00), 1,547 (2,14), 1,568 (3,07), 1,591 (1,19), 1,972 (2,57), 2,074 (16,00), 2,323 (0,93), 2,327 (1,36), 2,332 (0,98), 2,518 (5,12), 2,523 (3,76), 2,665 (0,98), 2,669 (1,38), 2,673 (1,02), 2,977 (3,64), 3,009 (3,79), 3,378 (3,57), 3,411 (3,52), 4,343 (3,57), 4,380 (5,60), 4,439 (4,21), 4,551 (1,02), 7,858 (4,26), 7,878 (9,43), 7,898 (5,38), 8,107 (6,95), 8,109 (6,52), 8,127 (5,90), 8,129 (5,64), 8,135 (1,93), 8,176 (11,55), 8,235 (6,88), 8,255 (6,21), 8,312 (1,48), 15,535 (0,67).
30 Пром. 29	 8-[(2,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1,01$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 417 [M+H]^+$	$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [част. на млн]: 1,625 (1,41), 1,642 (1,09), 1,720 (6,67), 1,985 (1,48), 2,075 (1,38), 2,323 (0,54), 2,327 (0,79), 2,332 (0,54), 2,518 (2,73), 2,523 (2,02), 2,665 (0,56), 2,669 (0,83), 2,673 (0,65), 2,941 (1,96), 2,973 (2,03), 3,330 (6,60), 3,352 (2,10), 3,385 (1,84), 4,364 (4,33), 4,398 (2,42), 4,421 (2,49), 4,525 (0,51), 7,753 (4,52), 7,765 (0,74), 7,768 (0,82), 7,775 (16,00), 7,781 (0,83), 7,788 (13,35), 7,794 (11,03), 7,810 (3,16), 7,815 (4,37), 8,025 (0,90), 8,031 (10,47), 8,038 (9,75), 8,321 (0,62), 15,535 (0,46).
31 Пром. 30	 8-[(3-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ил}(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1,07$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 426 [M+H]^+$	$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [част. на млн]: 0,884 (0,78), 0,901 (0,81), 0,931 (0,78), 0,947 (0,75), 1,065 (0,75), 1,082 (0,78), 1,165 (0,84), 1,178 (1,50), 1,194 (1,47), 1,233 (4,99), 1,252 (6,52), 1,270 (4,76), 1,302 (1,10), 1,428 (1,38), 1,451 (3,43), 1,472 (1,96), 1,541 (2,10), 1,563 (3,08), 1,586 (1,18), 1,972 (1,85), 2,074 (6,08), 2,323 (1,12), 2,327 (1,64), 2,332 (1,21), 2,518 (7,09), 2,523 (4,87), 2,665 (1,18), 2,669 (1,70), 2,673 (1,21), 2,967 (3,55), 2,997 (3,66), 3,371 (4,21), 3,403 (3,81), 3,488 (0,40), 4,343 (7,18), 4,376 (4,61), 4,530 (1,47), 7,557 (7,18), 7,577 (16,00), 7,596 (9,08), 7,678 (0,46), 7,906 (7,73), 7,911 (7,78), 7,916 (7,64), 7,918 (6,69), 7,920 (8,33), 7,924 (8,45), 7,926 (6,80), 7,928 (6,49), 7,931 (6,31), 7,936 (6,23), 7,938 (5,56), 7,941 (6,98), 7,943 (4,87), 8,052 (9,69), 8,056 (15,83), 8,060 (8,16), 8,140 (0,43), 8,307 (3,66), 15,519 (0,52).

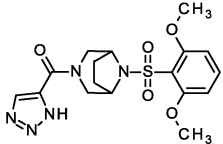
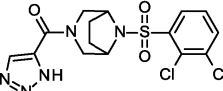
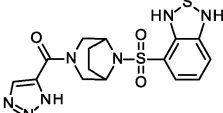
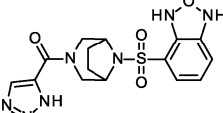
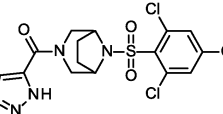
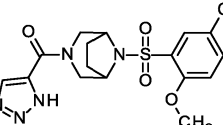
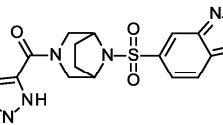
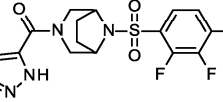
32 Пром. 31	 [8-((2-бромфенил)сульфонил)-3,8-диазобифцикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0,90$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 427 [M+H]^+$	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,232 (0,53), 1,620 (2,72), 1,644 (1,64), 1,703 (3,09), 1,730 (7,39), 1,754 (2,60), 1,983 (2,19), 2,075 (4,93), 2,323 (0,81), 2,327 (1,16), 2,332 (0,83), 2,518 (4,22), 2,523 (3,19), 2,665 (0,85), 2,669 (1,20), 2,673 (0,85), 2,976 (2,84), 3,007 (3,05), 3,392 (3,09), 3,425 (3,01), 4,284 (3,55), 4,355 (5,28), 4,389 (2,66), 4,487 (1,22), 4,515 (1,16), 7,567 (2,33), 7,572 (3,37), 7,586 (8,20), 7,591 (8,69), 7,597 (1,12), 7,604 (14,44), 7,610 (16,00), 7,623 (8,99), 7,628 (8,16), 7,642 (3,43), 7,646 (2,66), 7,890 (0,73), 7,896 (9,58), 7,900 (11,17), 7,908 (0,79), 7,913 (5,81), 7,915 (5,81), 7,919 (8,12), 8,096 (0,53), 8,107 (8,69), 8,112 (6,25), 8,114 (6,40), 8,120 (0,75), 8,126 (9,10), 8,131 (7,90), 8,140 (0,49), 8,314 (3,05).
33 Пром. 32	 1Н-1,2,3-триазол-5-ил[8-((3-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-3,8-диазобифцикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1,01$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 432 [M+H]^+$	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 0,851 (0,43), 1,176 (0,79), 1,206 (3,76), 1,227 (6,47), 1,242 (4,88), 1,274 (1,12), 1,423 (1,23), 1,447 (3,11), 1,470 (1,84), 1,541 (1,91), 1,562 (2,82), 1,584 (1,08), 2,075 (4,05), 2,323 (1,44), 2,327 (2,09), 2,332 (1,41), 2,518 (7,37), 2,523 (5,60), 2,665 (1,52), 2,669 (2,13), 2,673 (1,48), 2,678 (0,65), 2,973 (3,25), 3,005 (3,32), 3,375 (3,83), 3,407 (3,43), 4,347 (6,18), 4,378 (3,86), 4,406 (3,68), 4,535 (1,23), 7,765 (16,00), 7,770 (5,74), 7,772 (5,13), 7,780 (10,47), 7,799 (2,56), 7,874 (9,86), 7,944 (0,69), 7,954 (5,60), 7,958 (7,48), 7,965 (3,72), 7,970 (5,06), 7,974 (4,55), 7,976 (4,73), 7,980 (4,01), 8,038 (0,76), 8,139 (0,43), 8,307 (2,71), 15,529 (0,51).
34 Пром. 33	 [8-((5-хлор-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)-3,8-диазобифцикло[3.2.1]окт-3-ил](1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1,05$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 450 [M+H]^+$	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,130 (3,10), 1,147 (3,21), 1,622 (2,14), 1,650 (2,03), 1,710 (10,01), 1,983 (2,20), 2,323 (0,77), 2,327 (1,13), 2,332 (0,81), 2,518 (3,94), 2,523 (2,80), 2,665 (0,83), 2,669 (1,26), 2,673 (0,94), 2,910 (3,02), 2,943 (3,10), 3,239 (0,49), 3,354 (3,94), 4,358 (5,67), 4,385 (3,74), 4,422 (3,76), 4,516 (1,90), 4,546 (1,78), 7,995 (3,40), 7,999 (3,31), 8,017 (6,85), 8,020 (7,14), 8,054 (16,00), 8,076 (7,46), 8,256 (11,08), 8,261 (10,74), 8,311 (8,19).
35 Пром. 34	 2-((3-((1Н-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазобифцикло[3.2.1]окт-8-ил)сульфонил)бензонитрил ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0,82$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 373 [M+H]^+$	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,005 (0,44), 1,169 (0,64), 1,184 (0,88), 1,201 (0,81), 1,238 (2,92), 1,254 (1,49), 1,268 (1,12), 1,345 (2,44), 1,348 (2,44), 1,424 (0,47), 1,593 (14,27), 1,680 (2,17), 1,703 (3,29), 1,985 (3,32), 2,074 (13,69), 2,322 (1,49), 2,326 (2,10), 2,332 (1,46), 2,336 (0,68), 2,518 (6,88), 2,522 (4,81), 2,535 (0,75), 2,539 (1,53), 2,664 (1,53), 2,668 (2,00), 2,673 (1,49), 2,685 (0,61), 2,692 (1,59), 2,807 (0,41), 2,837 (0,41), 3,000 (4,00), 3,030 (4,03), 3,265 (0,41), 3,282 (0,51), 3,300 (1,12), 3,318 (0,54), 3,328 (0,64), 3,413 (4,51), 3,445 (4,68), 3,578 (0,78), 3,606 (0,81), 3,694 (0,71), 3,724 (0,75), 4,015 (0,68), 4,052 (0,61), 4,155 (0,41), 4,192 (0,44), 4,275 (0,92), 4,323 (5,66), 4,375 (9,36), 4,402 (4,98), 4,542 (0,98), 7,884 (5,15), 7,888 (5,39), 7,903 (13,25), 7,906 (13,66), 7,922 (13,12), 7,925 (11,97), 7,932 (10,61), 7,936 (11,46), 7,943 (1,46), 7,947 (2,71), 7,951 (13,08), 7,956 (14,37), 7,966 (1,15), 7,971 (6,51), 7,975 (5,42), 8,052 (1,53), 8,132 (0,78), 8,148 (1,73), 8,150 (1,90), 8,157 (13,90), 8,159 (13,12), 8,161 (11,80).

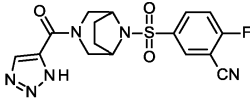
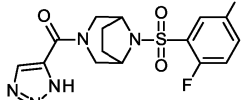
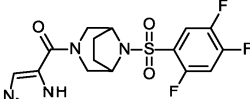
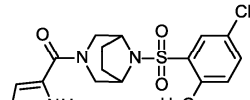
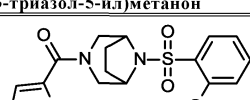
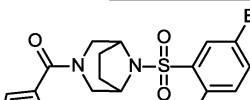
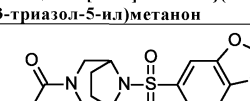
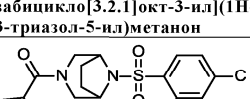
		8,167 (14,07), 8,171 (16,00), 8,176 (14,03), 8,179 (11,66), 8,184 (10,88), 8,189 (11,53), 8,320 (0,61).
36 Пром.35	 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-[(трифторметил)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1,04$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 416 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,239 (1,00), 1,256 (2,51), 1,273 (3,57), 1,289 (2,61), 1,440 (0,85), 1,464 (2,07), 1,485 (1,23), 1,546 (0,79), 1,974 (1,43), 2,074 (16,00), 2,322 (0,60), 2,326 (0,80), 2,332 (0,57), 2,518 (2,64), 2,523 (1,84), 2,664 (0,60), 2,669 (0,83), 2,673 (0,60), 2,980 (1,98), 3,011 (1,98), 3,382 (1,91), 3,413 (1,79), 4,353 (3,63), 4,387 (4,71), 4,737 (0,43), 7,987 (8,02), 8,008 (10,70), 8,043 (0,52), 8,080 (1,13), 8,124 (7,69), 8,145 (5,57), 8,535 (0,82), 15,366 (0,65).
37 Пром. 36	 [8-[(4-гидроксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0,70$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 364 [M+H]^+$	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн]: 1,213 (2,75), 1,231 (5,23), 1,250 (3,61), 1,268 (1,28), 1,281 (0,72), 1,371 (1,08), 1,394 (2,58), 1,415 (1,42), 1,495 (1,58), 2,074 (3,20), 2,174 (0,43), 2,323 (0,67), 2,327 (0,95), 2,331 (0,70), 2,518 (3,95), 2,523 (2,61), 2,539 (2,53), 2,665 (0,68), 2,669 (0,95), 2,673 (0,70), 2,692 (2,05), 2,943 (2,68), 2,974 (2,75), 3,282 (0,67), 3,300 (0,85), 3,317 (0,75), 3,350 (2,90), 3,381 (3,16), 3,447 (1,10), 4,193 (2,90), 4,245 (3,06), 4,323 (2,66), 4,354 (2,58), 6,894 (15,38), 6,899 (4,63), 6,912 (5,13), 6,916 (16,00), 6,924 (1,78), 6,932 (0,65), 6,954 (0,45), 7,536 (0,42), 7,558 (0,43), 7,624 (0,48), 7,646 (0,50), 7,671 (1,83), 7,678 (15,20), 7,695 (4,58), 7,700 (13,69), 7,707 (1,47), 10,561 (4,60).

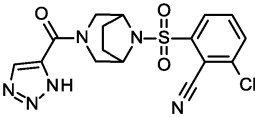
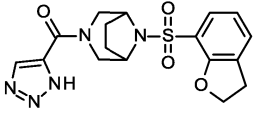
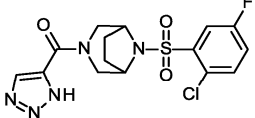
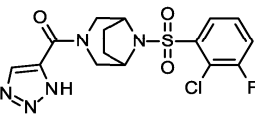
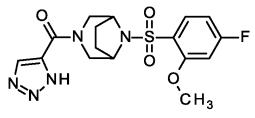
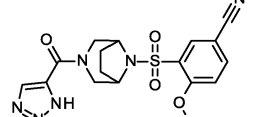
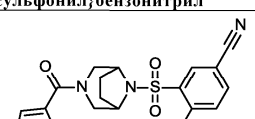
Следующие примеры приготавливали аналогично примеру 1, процедуре 1.3, используя трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат:

Пример	Структура Название ИЮПАК	Данные ЖХ-МС
38	 [8-[(4-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,02$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 427 [M+H]^+$
39	 [8-(нафталин-1-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,04$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 398 [M+H]^+$
40	 [8-(хинолин-8-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,85$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 399 [M+H]^+$
41	 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-[(трифторметокси)фенил]сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,10$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 432 [M+H]^+$

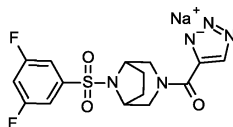
42	 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-({2-(трифторметокси)фенил}сульфонил)-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,05$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 432$ $[M+H]^+$
43	 {8-[(4-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,89$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 393$ $[M+H]^+$
44	 {8-[(3-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,88$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 393$ $[M+H]^+$
45	 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-({2,4,6-триметилфенил}сульфонил)-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,09$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 390$ $[M+H]^+$
46	 {8-[(2-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,87$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 393$ $[M+H]^+$
47	 {8-[(2,5-диметоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,86$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 408$ $[M+H]^+$
48	 {8-[(3,4-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,08$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 417$ $[M+H]^+$
49	 {8-[(4-этилфенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,01$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 376$ $[M+H]^+$
50	 {8-[(2-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 401$ $[M+H]^+$
51	 {8-[(2-хлор-6-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,99$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 397$ $[M+H]^+$

52	 {8-[(3,4-диметоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,81$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 408$ $[M+H]^+$
53	 {8-[(2,3-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,03$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 417$ $[M+H]^+$
54	 [8-(2,1,3-бензотриазол-4-илсульфонил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,83$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 406$ $[M+H]^+$
55	 [8-(2,1,3-бензоксадиазол-4-илсульфонил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,85$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 390$ $[M+H]^+$
56	 1H-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,13$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 452$ $[M+H]^+$
57	 {8-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 413$ $[M+H]^+$
58	 [8-(2,1,3-бензотриазол-5-илсульфонил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,88$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 406$ $[M+H]^+$
59	 1H-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,3,4-трифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 402$ $[M+H]^+$

60	 2-фтор-5-({[3-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}сульфонил)бензонитрил	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,88$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 391$ $[M+H]^+$
61	 {8-[(5-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,99$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 401$ $[M+H]^+$
62	 1H-1,2,3-триазол-5-ил {8-[(2,4,5-трифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,96$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 402$ $[M+H]^+$
63	 {8-[(5-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,06$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 397$ $[M+H]^+$
64	 {8-[(2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,83$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 378$ $[M+H]^+$
65	 {8-[(5-бром-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1,08$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 441$ $[M+H]^+$
66	 {8-[(1,3-бензодиоксол-5-ил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,83$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 392$ $[M+H]^+$
67	 {8-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,91$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 392$ $[M+H]^+$

68	 2-хлор-6-{{3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}бензонитрил	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,93$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 408$ $[M+H]^+$
69	 8-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,84$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 390$ $[M+H]^+$
70	 {8-[(2-хлор-5-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,97$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 401$ $[M+H]^+$
71	 {8-[(2-хлор-3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,96$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 401$ $[M+H]^+$
72	 {8-[(4-фтор-2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,88$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 396$ $[M+H]^+$
73	 4-метокси-3-{{3-((1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}бензонитрил	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,81$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 403$ $[M+H]^+$
74	 4-хлор-3-{{3-((1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}бензонитрил	ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 0,90$ мин; МС (ЭРИ-положит): $m/z = 408$ $[M+H]^+$

Пример 75. 5-({8-[(3,5-Дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбонил)-1,2,3-триазол-1-ид натрия



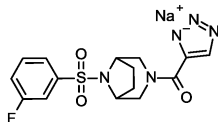
К перемешиваемому раствору 6,16 г (16 ммоль) {8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанона в 170 мл MeOH и 70 мл ТГФ добавляли раствор метанолат натрия (16 ммоль, 1 экв., 30% в MeOH) при КТ. После перемешивания в течение 2 ч при КТ добавляли 250 мл простого диэтилового эфира для осаждения продукта. После охлаждения и фильтрации твердое вещество высушивали в вакууме, получая 4,88 г (13 ммоль, 87%) указанного в за-

главии соединения 5-({8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}карбонил)-1,2,3-триазол-1-ида натрия.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t=0,93$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=384$ $[M-Na^++H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ [ч./млн]: 1,088 (0,43), 1,255 (3,70), 1,426 (0,96), 1,623 (0,98), 2,361 (0,88), 2,634 (0,81), 2,838 (0,93), 3,172 (0,95), 3,373 (0,48), 4,349 (7,53), 5,654 (0,91), 7,582 (16,00), 7,655 (1,88), 7,660 (1,72), 7,673 (3,97), 7,677 (4,37), 7,690 (7,92), 7,699 (8,03).

Пример 76. 5-({8-[(3-Фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}карбонил)-1,2,3-триазол-1-ид натрия



Перемешиваемый раствор 4,99 г (13,7 ммоль) {8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил} (1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанона подвергали реакции аналогично примеру 75 с метанолатом натрия, получая 4,89 г (12,5 ммоль, 92%) указанного в заглавии соединения 5-({8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}карбонил)-1,2,3-триазол-1-ида натрия.

ЖХ-МС: $R_t=0,88$ мин; МС (ЭРИ-положит.): $m/z=365$ $[M-Na^++H]^+$.

1H -ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ [ч./млн]: -0,005 (1,50), 0,006 (1,47), 1,177 (0,54), 1,442 (3,45), 1,450 (3,48), 1,614 (2,20), 1,628 (3,21), 1,635 (3,51), 1,648 (1,93), 3,055 (1,86), 3,077 (1,92), 3,481 (0,45), 3,493 (0,93), 3,502 (1,89), 3,523 (1,92), 4,253 (2,38), 4,363 (2,38), 4,537 (1,86), 4,558 (2,10), 4,586 (2,10), 4,607 (1,77), 7,409 (1,86), 7,410 (2,05), 7,414 (2,17), 7,415 (2,18), 7,424 (4,26), 7,428 (4,51), 7,429 (4,41), 7,439 (2,31), 7,442 (2,45), 7,443 (2,31), 7,593 (3,06), 7,602 (3,24), 7,607 (5,51), 7,616 (5,57), 7,621 (3,33), 7,630 (3,16), 7,671 (3,28), 7,675 (4,38), 7,678 (3,52), 7,685 (3,35), 7,687 (4,35), 7,692 (3,33), 7,749 (5,52), 7,751 (6,36), 7,754 (5,22), 7,762 (4,66), 7,764 (5,38), 7,765 (5,31), 7,766 (4,19), 7,802 (15,79), 7,803 (16,00), 7,892 (1,93).

Экспериментальный раздел - биологические исследования.

Примеры тестировали в выбранных биологических исследованиях один или несколько раз. При тестировании более одного раза данные представлены либо в виде усредненных значений или в виде медианных значений, где

усредненное значение, также обозначается как среднее арифметическое значение, представляет собой сумму полученных значений, разделенную на число раз тестирования, и

медианное значение представляет собой среднее число группы значений, когда они расположены в возрастающем или убывающем порядке. Если число значений в наборе данных является нечетным, то медиана представляет собой среднее значение. Если число значений в наборе данных является четным, то медиана представляет собой арифметическое среднее двух средних значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Если синтезировали более одного раза, то данные биологических исследований представляют собой усредненные значения или медианные значения, рассчитанные с использованием набора данных, полученных при тестировании одной или нескольких партий синтеза.

Активность соединений согласно настоящему изобретению *in vitro* может быть продемонстрирована в следующих анализах:

Исследование AKR1C3-ингибирующей активности.

AKR1C3-ингибирующую активность веществ согласно настоящему изобретению определяли в AKR1C3 исследовании, описанном в абзацах ниже.

По существу, ферментативную активность измеряли путем количественного определения образования Кумберола (Cumberol) из Кумберона (Cumberone) (Halim и др. J. AM. CHEM. SOC. 2008, 130:14123-14128 и Yee и др. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103:13304-13309). В этом тесте определяли увеличение высокофлуоресцентного Кумберола с помощью NADPH-(никотинамид аденин динуклеотид фосфат)-зависимого восстановления нефлуоресцентного Кумберона с помощью AKR1C3.

Используемый фермент представлял собой рекомбинантный AKR1C3 человека (представитель C3 семейства альдо-кето редуктазы 1; № доступа GenBank NM_003739). Его экспрессировали в *E. coli* в виде GST (глутатион S трансфераза) слитого белка и очищали с помощью аффинной хроматографии с глутатионом и сефарозой. GST удаляли путем расщепления при помощи тромбина и последующей эксклюзионной хроматографии (Dufort, I., Rheault, P., Huang, X.F., Soucy, P. и Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрируемого раствора тестируемого вещества в ДМСО пипетировали в холостой низкообъемный микротитровальный планшет на 384 лунки (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), добавляли 2,5 мкл раствора AKR1C3 в буфере для исследования [50 mM калий-фосфатный буфер pH 7, 1 mM DTT, 0,0022% (мас./об.) Pluronic F-127, 0,01% BSA (мас./об.) и коктейль ингибиторов протеазы (полный, коктейль ингибиторов протеазы без EDTA от Roche)] и смесь инкубировали в течение 15 мин для предоставления возможности предварительного связывания веществ с фер-

ментом перед ферментативной реакцией. Затем запускали ферментативную реакцию путем добавления 2,5 мкл раствора NADPH (20 мкМ→конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема составляла 10 мкМ) и Кумберон (0,6 мкМ→конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема составляла 0,3 мкМ) в буфере для исследования, и полученную смесь инкубировали при 22°C в течение времени реакции типично 90 мин. Концентрацию AKR1C3 и время реакции адаптировали к соответствующей активности ферментативного препарата и корректировали таким образом, чтобы исследование осуществлялось в линейном диапазоне. Типичные AKR1C3 концентрации находились в области 1 нМ. Реакцию устанавливали путем добавления 2,5 мкл стоп-раствора, состоящего из 3 мкМ ЕМ-1404 в качестве ингибитора (US 6541463) в 50 мМ HEPES pH 7,5 (3 мкМ ЕМ-1404 → конечная концентрация в 7,5 мкл анализируемого объема составляла 1 мкМ). После этого измеряли флуоресценцию Кумберола при 520 нм (возбуждение при 380 нм), используя подходящий прибор для измерений (Pherastar от BMG Labtechnologies). Интенсивность флуоресценции использовали в качестве показателя количества образованного Кумберола и, следовательно, ферментативной активности AKR1C3. Данные нормировали (ферментативная реакция без ингибитора=0% ингибирование; все другие компоненты исследования, но без фермента=100% ингибирование). Обычно тестируемые вещества тестировали на одном и том же микротитровальном планшете при 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 73 пМ (20, 5,7, 1,6, 0,47, 0,13 мкМ, 38, 10,9, 3,1, 0,9, 0,25 нМ и 73 пМ, серийные разведения приготавливали перед исследованием на уровне 100-кратного концентрированного раствора путем серийных 1:3 разведений с 100% ДМСО) в двух повторях для каждой концентрации, и рассчитывали IC₅₀ значения, используя подгонку по 4 параметрам. Как описано, заявляемые фармакологические вещества анализировали для определения их ингибирующей активности на AKR1C3 фермент (см. табл. 2). Для большей части заявляемого структурного интервала эти вещества проявляют сильное ингибирование AKR1C3 in vitro с IC₅₀ значениями менее 10 нМ и преимущественно даже с IC₅₀ значениями около 1 нМ.

Таблица 2
AKR1C3-ингибирующая активность: IC₅₀ значения примеров

Пример	IC ₅₀ AKR1C3 человека [нМ]	Пример	IC ₅₀ AKR1C3 человека [нМ]
1	3,7	39	1,3
2	1,0	40	3,4
3	1,4	41	6,5
4	1,2	42	1,1
5	1,2	43	9,1
6	1,7	44	1,9
7	1,4	45	1,4
8	1,3	46	0,9
9	0,9	47	29,8
10	7,3	48	1,1
11	1,1	49	1,2
12	1,1	50	0,9
13	1,4	51	0,8
14	1,9	52	2,5
15	1,5	53	0,8
16	2,2	54	1,2
17	2,9	55	2,7
18	1,0	56	1,4
19	1,1	57	9,7
20	1,0	58	1,2
21	2,0	59	2,2
22	1,5	60	28,4
23	2,2	61	1,5
24	1,8	62	2,8
25	2,6	63	1,7
26	1,1	64	1,3
27	0,9	65	0,5
28	1,2	66	0,9
29	0,9	67	1,0
30	0,6	68	1,3
31	0,5	69	0,6
32	0,7	70	0,5
33	1,8	71	0,8
34	1,9	72	1,1
35	6,0	73	28,0
36	3,3	74	5,5
37	2,8	75	0,7
38	1,5	76	1,1

Соединение под номером 4 в табл. 1 из WO 2007/111921 (сравнительный пример) анализировали в том же исследовании для определения AKR1C3-ингибирующей активности этого соединения. IC₅₀ для соединения под номером 4 в табл. 1 из WO 2007/111921 составляло 1810 нМ.

Ингибирование образования тестостерона из андростендиона в первичных адипоцитах человека.

Первичные преадипоциты человека от 2 доноров с индексом массы тела (ИМТ) 26 и 30 соответст-

венно дифференцировались в зрелые адипоциты (заказанные в ZenBio, № кат. SA-1012-2 12 лунок Platte; № кат. SA-1012-3 12 лунок Platte). Адипоциты инкубировали в минимальной среде для адипоцитов (Fa. ZenBio, № кат. BM-1)+1% FCS+2,5 мкг/мл амфотерицина В (Fa. Sigma, № кат. A2942), дополненной 1 мкМ андростендиона и 1 мкМ, 10 мкМ соединения 76 или наполнителя в течение 48 ч. Андростендион служил в качестве субстрата для превращения в тестостерон. После инкубирования адипоциты собирали и концентрации тестостерона и андростендиона определяли с помощью ЖХ/МС на "Bioanalytical Service и поставщиком аналитических услуг Pharm-Analyt". Ингибирование превращения андростендиона в тестостерон с помощью соединения 76 определяли в виде соотношения Тестостерон/Андростендион [%]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что образование тестостерона из андростендиона ингибировалось в первичных адипоцитах человека с помощью соединения 76 (см. фиг. 1).

Модель эндометриоза на *Callithrix jacchus*.

Эффективность соединения 76 в условиях *in vivo* тестировали на модели эндометриоза у приматов, отличающихся от человека, у обезьян-игрунок. Обыкновенные обезьяны-игрунки (*Callithrix jacchus*) представляют собой неменструирующие виды, у которых эндометриоз индуцируется путем инъекции эндометриальной ткани в брюшную полость (Einspanier, Lieder и др., 2006). Использовали самок обыкновенных обезьян-игрунок в возрасте 6-12 лет с созданным эндометриозом (масса тела в диапазоне от 358 до 520 г) и распределяли на 2 группы, с количеством $n=5$ животных на группу. Перед фактическим началом лечения животных подвергали лапаротомии и исследовали для определения эндометриоидных очагов поражения в мочевом пузыре, матке и яичниках для измерения площади каждого очага поражения. Рандомизацию животных на две леченные группы осуществляли с учетом начального статуса поражения при первой лапаротомии. Тяжесть эндометриоза на основании общей площади очага поражения на животное распределяли сходным образом между группами.

Для обеих групп, как леченной группы (5 мг/кг соединения 76), так и группы, леченной наполнителем, устанавливали сумму общей площади очага поражения/размер [см²] на животное по отношению к площади очага поражения и количеству очагов и определяли в виде состояния перед лечением. Через 6 недель начинали лечение. Тестируемые соединения вводили перорально один раз в сутки в капсулах (PC caps® капсулы, Capsugel). Для адаптации к предусмотренной дозе активное соединение растирали в порошок с лактозой и точную дозу заполняли в индивидуальные капсулы. Каждую капсулу отдельно покрывали оболочкой с устойчивым к шалфею покрытием (Eudragit EPO; Evonik). После окончания периода лечения продолжительностью 6 недель проводили вторую лапаротомию и устанавливали количество и размер очагов поражений в матке, яичниках и мочевом пузыре по отношению к общему размеру/площади очагов поражения и представляли в виде состояния после лечения.

Общий размер/площадь очагов поражения до лечения и после лечения представлены на фиг. 2А. В группе с наполнителем общий размер очагов поражения [см²] повышался во время исследования, в то время как общий размер очагов поражения значительно уменьшался у всех животных после лечения в течение 6 недель с применением 5 мг/кг соединения 76.

Уменьшение общего размера очагов поражения после лечения визуализируется в виде соотношения общего размера/площади очагов поражения после-относительно до-лечения в двух группах (группа с наполнителем, группа с 5 мг/кг примера 76). Соотношение 1 соответствует стабильному размеру очага поражения. Соотношения выше 1 указывают на повышение общего размера очагов поражения во время проведения эксперимента, в то время как соотношения ниже 1 указывают на снижение общего размера очагов поражения. Результаты, представленные на фиг. 2А, зеркально воспроизведены на фиг. 2В: Все животные с наполнителем имели соотношения выше 1, в то время как все животные, леченные с применением соединения 76, имели соотношения, которые были ниже 1. Среднее уменьшение общего размера очагов поражения у животных, леченных с помощью соединения 76, по сравнению с исходным значением составляло 68,9%, в то время как имело место увеличение общего размера очагов поражения по сравнению с исходным значением у животных, леченных с применением наполнителя.

Интерференция с резистентностью к антрациклину у раковых клеток путем ингибирования AKR1C3.

A549 клетки рака легкого экспрессировали AKR1C3. A549 клетки высевали за 24 ч до начала эксперимента. Через 24 ч среду заменяли на свежую среду, которая содержит 1, 10, 50, 100, 200, 500 и 1000 нМ даунорубицина, доксорубицина и идарубицина, с или без 1, 10, 30 мкМ соединения 76. Жизнеспособность клеток определяли после инкубирования в течение 72 ч в стандартных условиях (37°C, 5% CO₂). Жизнеспособность клеток измеряли с помощью МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий-бромид; Sigma-Aldrich) раствор в PBS, который добавляли к клеткам в конечной концентрации 1 мг/мл, и после этого клетки инкубировали в стандартных условиях в течение 4 ч. Среду отсасывали и клетки лизировали с помощью диметилсульфоксида на автоматическом встряхивателе в течение 15 мин. Абсорбцию измеряли при 570 и 690 нм, используя микропланшет-ридер.

Описание фигур

Фиг. 1.

Превращение 1 мкМ андростендиона в тестостерон в первичных адипоцитах человека от донора с ИМТ 26 (А) и донора с ИМТ 30 (В) после инкубирования с наполнителем (белый столбик), 1 мкМ соеди-

нения 76 (серый столбик) или 10 мкМ соединения 76 (черный столбик). Показано соотношения тестостерон/андростендион [%].

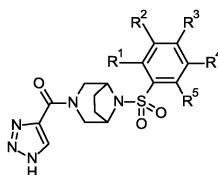
Фиг. 2.

(А) Представлен общий размер очагов поражения до лечения и после лечения у индивидуальных обезьян-игрунок с установленным эндометриозом (n=5) в мочевом пузыре, яичниках и матке для группы, леченной наполнителем, (левый прямоугольник) и группы, леченной соединением (5 мг/кг примера 76) (правый прямоугольник).

(В) Представлено соотношение до лечения/после лечения общего размера очагов поражения в мочевом пузыре, яичниках и матке обезьян-игрунок с установленным эндометриозом леченных наполнителем (левый прямоугольник) или соединением из примера 76 в дозе 5 мг/кг 76 (правый прямоугольник). Штрихованная линия представляет собой состояния в начале исследования (первая лапаротомия).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

в которой

R^1 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

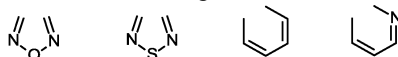
R^2 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

R^3 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или гидроксид;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

где R^1 и R^2 или R^2 и R^3 необязательно связаны друг с другом таким образом, что они совместно образуют метилendioкси, этиленedioкси, этиленоксид, триметиленоксид или группу, выбранную из



или его таутомер, соль или их смесь.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

R^3 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или гидроксид;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро, циано или SF_5 ;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси, нитро или циано;

или его таутомер, соль или их смесь.

3. Соединение по п.1 или 2, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси или циано;

R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, циано или SF_5 ;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, циано или SF_5 ;

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси или циано;

или его таутомер, соль или их смесь.

4. Соединение по пп.1, 2 или 3, где

R^1 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил или трифторметил;

R² представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил или SF₅;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, трифторметил или SF₅;

R⁵ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил или трифторметил;

или его таутомер, соль или их смесь.

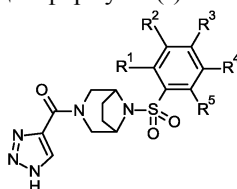
5. Соединение по пп. 1-3 или 4, которое выбрано из группы, включающей:

- 1) [8-(фенилсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон,
- 2) 1H-1,2,3-триазол-4-ил[8-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон,
- 3) {8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 4) {8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 5) {8-[(3-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 6) {8-[(2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон,
- 7) {8-[(2-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон,
- 8) [8-{[3-(пентафтор-лямбда⁶-сульфанил)фенил]сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон,
- 9) {8-[(3,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон,
- 10) [8-{[3,5-бис-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 12) {8-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон,
- 13) {8-[(3-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 14) {8-[(4-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 15) {8-[(2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 16) {8-[(4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 17) 3-{[3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил]сульфонил}бензонитрил,
- 18) {8-[(3,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 19) {8-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 20) {8-[(3-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 21) {8-[(4-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 22) {8-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 23) {8-[(3,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 24) {8-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 25) {8-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 26) {8-[(3-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 27) {8-[(3-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 28) {8-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 29) 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон,
- 30) {8-[(2,5-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 31) {8-[(3-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 32) {8-[(2-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 33) 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-{[3-(трифторметокси)фенил]сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон,
- 34) [8-{[5-хлор-2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,

- 35) 2-{{3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил} бензонитрил,
- 36) 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-{{4-(трифторметил)фенил}сульфонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон,
- 37) {8-[(4-гидроксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 38) {8-[(4-бромфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 39) [8-(нафталин-1-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 40) [8-(хиолин-8-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 41) 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-{{4-(трифторметокси)фенил}сульфонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон,
- 42) 1H-1,2,3-триазол-5-ил[8-{{2-(трифторметокси)фенил}сульфонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метанон,
- 43) {8-[(4-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 44) {8-[(3-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 45) 1H-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон,
- 46) {8-[(2-нитрофенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 47) {8-[(2,5-диметоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 48) {8-[(3,4-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 49) {8-[(4-этилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 50) {8-[(2-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 51) {8-[(2-хлор-6-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 52) {8-[(3,4-диметоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 53) {8-[(2,3-дихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 54) [8-(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 55) [8-(2,1,3-бензоксадиазол-4-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 56) 1H-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон,
- 57) {8-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 58) [8-(2,1,3-бензотиадиазол-5-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 59) 1H-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,3,4-трифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон,
- 60) 2-фтор-5-{{3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}-бензонитрил,
- 61) {8-[(5-хлор-2-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 62) 1H-1,2,3-триазол-5-ил{8-[(2,4,5-трифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метанон,
- 63) {8-[(5-хлор-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 64) {8-[(2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 65) {8-[(5-бром-2-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 66) [8-(1,3-бензодиоксол-5-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
- 67) {8-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,

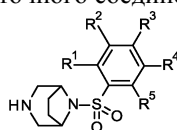
- 68) 2-хлор-6-{{3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}-бензонитрил,
 69) [8-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-илсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил](1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
 70) {8-[(2-хлор-5-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
 71) {8-[(2-хлор-3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
 72) {8-[(4-фтор-2-метоксифенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}(1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанон,
 73) 4-метокси-3-{{3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}-бензонитрил,
 74) 4-хлор-3-{{3-(1H-1,2,3-триазол-5-илкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}сульфонил}-бензонитрил,
 75) 5-({8-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбонил)-1,2,3-триазол-1-ид натрия,
 76) 5-({8-[(3-фторфенил)сульфонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбонил)-1,2,3-триазол-1-ид натрия,
 или его таутомер, соль или их смесь.

6. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5



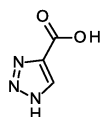
(I),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в пп.1-5, включающий взаимодействие промежуточного соединения общей формулы (IV)



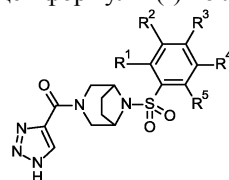
(IV),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в пп.1-5, с соединением формулы (IX)



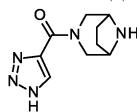
(IX).

7. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5



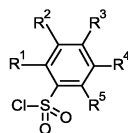
(I),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в пп.1-5, включающий взаимодействие промежуточного соединения формулы (VII)



(VII),

с соединением общей формулы (VIII)



(VIII),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в пп.1-5.

8. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики гинекологического нарушения, гиперпролиферативного нарушения, метаболического нарушения или воспалительного нарушения, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-5 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

9. Фармацевтическая комбинация для лечения или профилактики гинекологического нарушения, гиперпролиферативного нарушения, метаболического нарушения или воспалительного нарушения, содержащая:

(а) соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-5 и

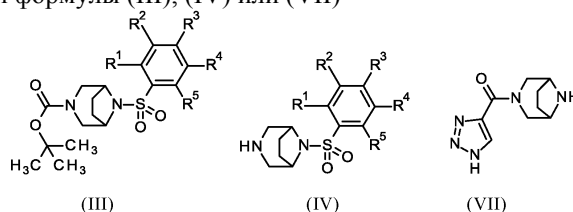
(б) один или несколько дополнительных активных компонентов, где указанный дополнительный активный компонент представляет собой химиотерапевтическое средство, содержащее оксогруппу, которое может быть восстановлено ферментативной активностью AKR1C3, или антрациклины.

10. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5 для лечения или профилактики заболевания, где заболевание представляет собой гинекологическое нарушение, гиперпролиферативное нарушение, метаболическое нарушение или воспалительное нарушение.

11. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, где заболевание представляет собой гинекологическое нарушение, гиперпролиферативное нарушение, метаболическое нарушение или воспалительное нарушение.

12. Применение по п.10 или 11, где заболевание представляет собой состояние или заболевание, связанное с эндометриозом или синдромом поликистозных яичников, атопический дерматит, келоиды, резистентный к антрациклину рак, рак предстательной железы и кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

13. Соединение общей формулы (III), (IV) или (VII)



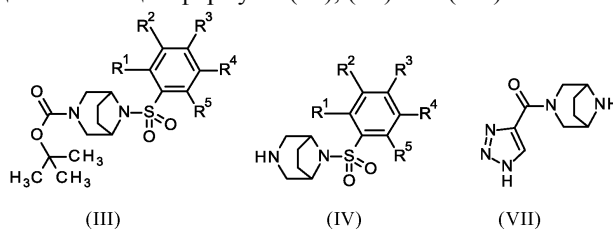
(III)

(IV)

(VII)

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5, где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 отличается от водорода.

14. Применение соединения общей формулы (III), (IV) или (VII)

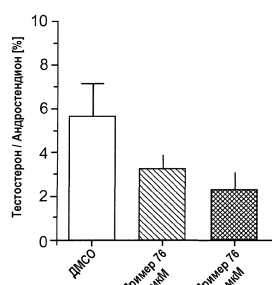


(III)

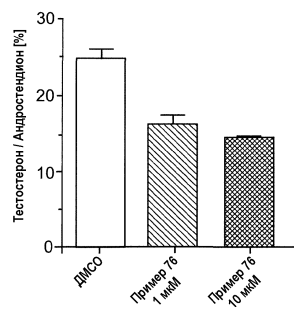
(IV)

(VII)

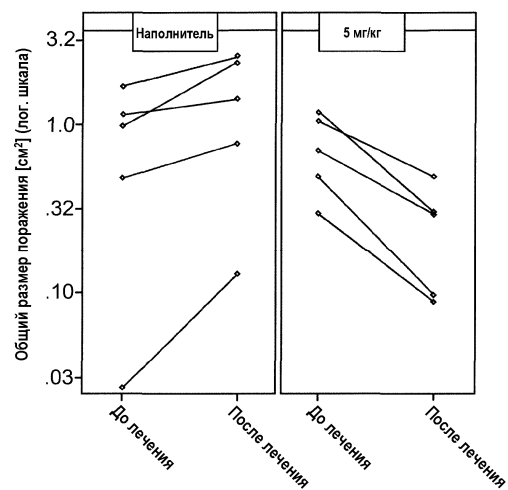
в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5, где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 отличается от водорода, для получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5.



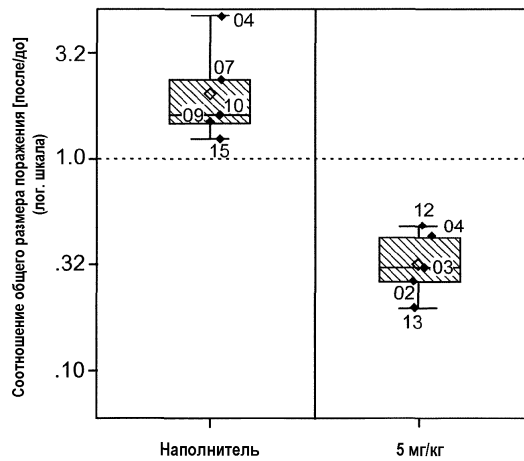
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2А



Фиг. 2В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2