

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190899 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.08.19

(22) Дата подачи заявки  
2019.10.30

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)  
A61P 25/14 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)

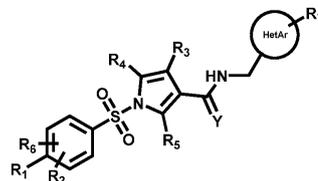
(54) АРИЛСУЛЬФОНИЛПИРРОЛКАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv3

(31) PA 2018 00787  
(32) 2018.10.30  
(33) DK  
(86) PCT/EP2019/079587  
(87) WO 2020/089262 2020.05.07  
(71) Заявитель:  
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

(72) Изобретатель:  
Самс Анетт Гравен, Расмуссен Ларс  
Кин, Ю Ванван (DK), Флеминг Пол  
Роберт (GB)

(74) Представитель:  
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,  
Парамонова К.В. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены новые соединения, которые активируют калиевые каналы Kv3. Соединения характеризуются структурой (формула I)



при этом отдельные аспекты настоящего изобретения направлены на фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применение соединений для лечения расстройств, реагирующих на активацию калиевых каналов Kv3.

A1

202190899

202190899

A1

## **АРИЛСУЛЬФОНИЛПИРРОЛКАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv3**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые активируют калиевые каналы Kv3. Отдельные аспекты настоящего изобретения направлены на фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и пути применения соединений в качестве лекарственного препарата.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Потенциал-зависимые калиевые (Kv) каналы пропускают ионы калия ( $K^+$ ) через клеточные мембраны в ответ на изменения мембранного потенциала, и за счет этого они могут контролировать клеточную возбудимость путем модулирования (увеличения или уменьшения) электрической активности клетки. Функциональные каналы Kv существуют в виде мультимерных структур, образованных за счет ассоциации четырех альфа- и четырех бета-субъединиц. Альфа-субъединицы содержат шесть трансмембранных доменов, порообразующую петлю и сенсор потенциала и расположены симметрично вокруг центральной поры. Бета- или вспомогательные субъединицы взаимодействуют с альфа-субъединицами и могут модифицировать свойства канального комплекса для обеспечения без ограничения изменений в электрофизиологических или биофизических свойствах каналов, уровнях экспрессии или профилях экспрессии.

Было идентифицированы девять семейств альфа-субъединиц каналов Kv, и они имеют название Kv1 - Kv9. По этой причине существует громадное многообразие функции каналов Kv, которое возникает как следствие множественности подсемейств, образования как гомомерных, так и гетеромерных субъединиц в пределах подсемейств и дополнительных эффектов ассоциации с бета-субъединицами (Christie, 25 *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1995, 22, 944-951).

Семейство каналов Kv3 состоит из Kv3.1 (кодируемого геном KCNC1) и Kv3.2 (кодируемого геном KCNC2), Kv3.3 (кодируемого геном KCNC3) и Kv3.4 (кодируемого геном KCNC4) (Rudy and McBain, 2001). Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3 экспрессируются преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), в то же время профиль экспрессии Kv3.4 также включает периферическую нервную систему (ПНС) и скелетные мышцы (Weiser et al. 1994). Хотя каналы Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3 широко распространены в головном мозге (мозжечок, бледный шар, субталамическое ядро, таламус, слуховые ядра

ствола головного мозга, кора головного мозга и гиппокамп), их экспрессия ограничена популяциями нейронов, способных к возбуждению потенциала действия (AP) краткой продолжительности и поддержанию высоких уровней возбуждения, такими как быстроразряжающиеся тормозные вставочные нейроны (Rudy and McBain, 2001). Следовательно, каналы Kv3 проявляют уникальные биофизические свойства, отличающие их от других потенциал-зависимых калиевых каналов. Каналы Kv3 начинают открываться при относительно высоких значениях мембранного потенциала (более положительных, чем -20 мВ) и проявляют кинетику очень быстрой активации и дезактивации (Kazmareck and Zhang; 2017). Эти характеристики гарантируют быструю реполяризацию и сводят к минимуму срок действия следовой гиперполяризации, что требуется для высокой частоты возбуждений без воздействия на последующую инициацию и интенсивность AP.

Среди каналов Kv3 каналы Kv3.1 и Kv3.2 особенно многочисленны в ГАМК-эргических вставочных нейронах, включая вставочные нейроны, содержащие парвальбумин (PV) и соматостатин (SST) (Chow et al., 1999). Было показано, что генетическая абляция Kv3.2 приводила к расширению AP и изменяла способность к возбуждению с высокой частотой у данной популяции нейронов (Lau et al. 2000). Кроме того, данная генетическая манипуляция повышала восприимчивость к судорогам. Аналогичный фенотип наблюдали у мышей, не имеющих Kv3.1 и Kv3.3, что подтверждает ключевую роль данных каналов в балансе возбуждения/торможения, наблюдаемом при эпилепсии. Это подтверждалось на клиническом уровне, поскольку было показано, что несколько мутаций в пределах гена KCNC1 (Kv3.1) вызывают редкие формы эпилепсии у человека (Muona et al. 2015; Oliver et al. 2017). Следовательно, положительные модуляторы активаторов каналов Kv3 могут компенсировать дисбаланс возбуждения/торможения, ассоциированный с эпилепсией, путем повышения активности тормозного вставочного нейрона.

Было высказано допущение, что кроме восприимчивости к судорогам дисбаланс возбуждения/торможения принимает участие в когнитивных дисфункциях, наблюдаемых при множестве психических расстройств, включая шизофрению и расстройство аутистического спектра (Foss-Feig et al., 2017), а также биполярное расстройство, ADHD (Edden et al., 2012), расстройства, связанные с тревожностью (Fuchs et al., 2017), и депрессию (Klempan et al., 2009). Посмертные исследования выявили изменения определенных молекулярных маркеров ГАМК-эргических нейронов у пациентов, страдающих такими патологиями (Straub et al., 2007; Lin and Sibille, 2013). Важно отметить, что торможение, исходящее от вставочных нейронов, содержащих парвальбумин и соматостатин, проецирующихся на пирамидальные возбуждающие нейроны, является

ключевым для синхронизации активности ритмов в нейронной сети, таких как гамма-ритмы (Bartos et al., 2007; Veit et al., 2017). Этот последний тип ритмов регулирует разнообразные когнитивные процессы, включая сенсорную интеграцию, внимание, рабочую память и когнитивную гибкость, домены, которые особенно поражаются при психических расстройствах (Heppmann and Demiralp; 2005). Следовательно, активаторы каналов Kv3 могли бы устранять когнитивную дисфункцию и ассоциированные с ней изменения в гамма-ритмах путем усиления функций вставочных нейронов.

Как виды эпилептиформной активности, так и изменения ритмов в гамма-диапазоне наблюдались на доклиническом, а также клиническом уровне при болезни Альцгеймера (Palop and Mucke, 2016). Хотя на данный момент отсутствуют доказательства изменений каналов Kv3 при болезни Альцгеймера, активаторы Kv3, благодаря их воздействиям на вставочные нейроны, могут ослаблять не только изменения сети, но и когнитивные аномалии, наблюдаемые при данной патологии и других нейродегенеративных расстройствах.

Каналы Kv3.1 особенно многочисленны в слуховых ядрах ствола головного мозга. Данная конкретная популяция нейронов необходима для возбуждения AP при высокой частоте вплоть до 600 Гц, а генетическая абляция Kv3.1 изменяет способность данных нейронов поддерживать высокочастотную стимуляцию (Macisa et al., 2003). Было показано, что уровни Kv3.1 в данной структуре изменяются при разных состояниях, при которых поражается слуховая чувствительность, таких как потеря слуха (Von Hehn et al. 2004), синдром ломкой X-хромосомы (Strumbos et al 2010) или шум в ушах, что позволяет предположить, что активаторы Kv3 могли бы оказать перспективными терапевтическими средствами при данных нарушениях.

Каналы Kv3.4 и в меньшей степени Kv3.1 экспрессируются в спинномозговом узле (Tsantoulas and McMahon 2014). Гиперчувствительность к болевым раздражителям на животных моделях хронической боли была ассоциирована с расширением AP (Chien et al. 2007). Данное явление частично обусловлено изменением экспрессии и функции Kv3.4, что поддерживает целесообразность применения активатора каналов Kv3 в лечении определенных состояний с хронической болью.

Kv3.1 и Kv3.2 широко распространены в пределах супрахиазмального ядра, структуры, ответственной за контроль циркадных ритмов. У мышей, у которых отсутствует как Kv3.1, так и Kv3.2 наблюдается фрагментированный и измененный циркадный ритм (Kudo et al. 2011). Следовательно, активаторы канала Kv3.1 могли бы подойти для лечения расстройств

сна и циркадных ритмов, а также бессонницы, как основного симптома психических и нейродегенеративных расстройств.

Каналы KV3.1 экспрессируются на высоком уровне в парвальбумин-положительных вставочных нейронах, расположенных в полосатом теле (Munoz-Manchado et al. 2018). Хотя по количеству они являются редкими по сравнению с другими популяциями нейронов полосатого тела, они сильно влияют на активность полосатого тела и, следовательно, моторную функцию. Фармакологическое подавление данной популяции вызывало дискинетические движения, что подтверждает их ключевую роль в регуляции моторной деятельности и, в конечном итоге, в патофизиологии двигательных расстройств (Gittis et al. 2011). Действительно, сообщалось об изменении вставочных нейронов полосатого тела, содержащих парвальбумин, как с точки зрения функции, так и уровней плотности при многочисленных двигательных расстройствах, включая болезнь Хантингтона (Lallani et al 2019, Reiner et al., 2013), дискинезию, индуцированную L-дигидроксифенилаланином (Alberico et al. 2017), обсессивно-компульсивные расстройства (Burguiere et al. 2013), синдром Туретта (Kalanithi et al., 2005, Kataoka et al., 2010). Следовательно, положительный модулятор каналов KV3 мог бы вызывать ослабление аномальных движений, наблюдаемых при таких патологиях, благодаря модуляции вставочных нейронов полосатого тела, содержащих парвальбумин.

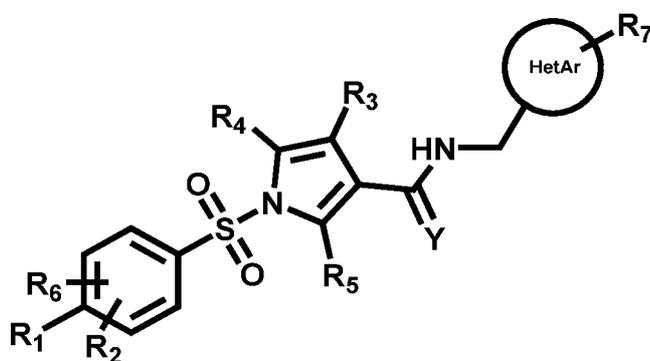
В Autifony Therapeutics разрабатывают AUT-00206 (AUT-6; AUT-002006), модулятор потенциал-управляемого калиевого канала подсемейства Kv3, как потенциальное пероральное средство лечения шизофрении и синдрома ломкой X-хромосомы. В Autifony также разрабатывают другой модулятор потенциал-управляемого калиевого канала подсемейства Kv3, AUT-00063, как потенциальное средство лечения нарушений слуха, включая потерю слуха от воздействия шума. Данные соединения раскрыты в WO2017103604 и WO2018020263.

Хотя пациенты, страдающие от вышеуказанных нарушений, могут иметь доступные варианты лечения, у многих таких вариантов отсутствует требуемая эффективность и они сопровождаются нежелательными побочными эффектами. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в новых видах терапии для лечения указанных нарушений.

В попытке идентифицировать новые виды терапии авторы настоящего изобретения идентифицировали серию новых соединений, представленных формулой I, которые действуют как активаторы каналов Kv3, в частности, как активаторы каналов Kv3.1. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены новые соединения в качестве лекарственных препаратов для лечения нарушений, которые модулируются калиевыми каналами.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I (далее в данном документе также называемому соединению (I)):



формула I;

где

R1 выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>тиоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>тиофторалкила и галогена, такого как фтор и хлор;

R2 и R6 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси и галогена, такого как фтор и хлор;

R3 выбран из группы, состоящей из H, фтора и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила;

R4 и R5 выбраны из группы, состоящей из H и фтора;

R7 выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогена, такого как фтор и хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, фторалкила, фторалкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино;

Y выбран из группы, состоящей из кислорода и серы;

HetAr выбран из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила и бициклической гетероароматической кольцевой системы, и HetAr

может быть замещен одним или несколькими независимо выбранными заместителями R7;

если R1 представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, в частности метокси, то он может вступать в реакцию замыкания кольца с R2 или R6, если любой из них представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, в частности метил;

или фармацевтически приемлемым солям соединения (I).

В настоящем изобретении также рассматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Кроме того, в настоящем изобретении рассматривается соединение (I) для применения в качестве лекарственного препарата.

Кроме того, в настоящем изобретении рассматривается применение соединения (I) для лечения или облегчения течения эпилепсии, шизофрении, в частности, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутического спектра, биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревожностью, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.

Определенные аспекты настоящего изобретения были выполнены при финансовой поддержке от *Инициативы по инновационной медицине*, номер соглашения о предоставлении безвозмездных средств: 115489.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

**Фигура 1.** Эффект соединения 86 (A) и соединения 90 (B) в отношении семейства каналов Kv3.x. Верхняя панель, зависимый от концентрации гиперполяризационный сдвиг порогового значения активации. Нижняя панель, зависимое от концентрации повышение амплитуды тока, измеренной при шаге -10 мВ кривой IV. Пунктирные линии указывают на контрольную точку 5 мВ или 30% повышение активности.

**Фигура 2.** *Электрофизиологическая регистрация на срезах головного мозга.* Соединение 90 повышает выходящий ток  $K^+$ , зарегистрированный в FSI. А. Выходящие токи, вызванные пошаговым уменьшением потенциала до 0 мВ. Регистрацию проводили перед добавлением (контроль) или в присутствии 10 мкМ соединения 90. Опосредованное соединением повышение тока было в большой мере обратимым (промывка). В. Ток, регистрируемый при 0 мВ в зависимости от времени. Соединение 90 (10 мкМ) вводили в перфузат, как указано полосой на графике. С. Выходящий ток в присутствии соединения 90 (10 мкМ) относительно исходного уровня. Соединение 90 повышало ток на приблизительно 50% ( $144 \pm 4\%$ ,  $n = 7$ , исходный уровень 100%). D. Выходящий ток в присутствии соединения 86 (10 мкМ) относительно исходного уровня. Данные получали в экспериментах, аналогичных приведенным на А-С. Соединение 86 (10 мкМ) повышало выходящий ток на  $121 \pm 2\%$  относительно исходного уровня ( $n = 6$ ). Следует отметить, что относительный вклад каналов  $Kv3$  в общий уровень тока в данных экспериментах является неясным. Ни одно из двух выбранных соединений не оказывало какого-либо значительного эффекта на выходящий ток в случае клеток PYR (не показано).

**Фигура 3.** *Электрофизиологическая регистрация на срезах головного мозга.* Соединение 90 повышает возбудимость FSI при низких концентрациях (0,1 и 1 мкМ) и снижает возбудимость при более высоких концентрациях (10 мкМ). Незакрашенные кружки: низкий уровень входящего тока (5-10 AP перед введением соединения), закрашенные кружки: высокий уровень входящего тока (15-20 AP перед введением соединения).

А. AP, вызванные инъекциями тока с прямоугольными импульсами продолжительностью 800 мс, в отсутствие (исходный уровень) или присутствии повышающихся (накапливающихся) концентраций соединения 90. Поддерживающий потенциал был установлен на -70 мВ. Размер инъекций тока выбирали так, чтобы вызвать 5-10 (низкий уровень входящего тока) и 15-20 (высокий уровень входящего тока) AP соответственно на исходном уровне. В. Количество AP в зависимости от времени, вызванных низкими (белые круги) или высокими (серые круги) уровнями входящего тока соответственно. После достижения стабильного исходного уровня вводили соединение 90 при повышающихся концентрациях (15 мин при каждой концентрации), как указано полосой на графике. Наблюдали повышение возбудимости FSI при 0,3 и 1 мкМ, в то же время при 10 мкМ возбудимость снижалась, достигая уровня ниже исходного уровня ( $n = 6$ ). С. Данные, аналогичные приведенным на панели В, но с соединением 86, вводимым при повышающихся концентрациях. Следует отметить, что соединение 86 повышало

возбудимость при 0,3 и 1 мкМ, в то же время небольшое снижение возбудимости наблюдали при 10 мкМ (при сравнении с данными при 1 мкМ (n = 7)).

Фигура 4 (A+B). Временной график фармакокинетики *in vivo* для соединения 90 у крыс.

Фигура 5 (A+B). Временной график фармакокинетики *in vivo* для соединения 90 у мышей.

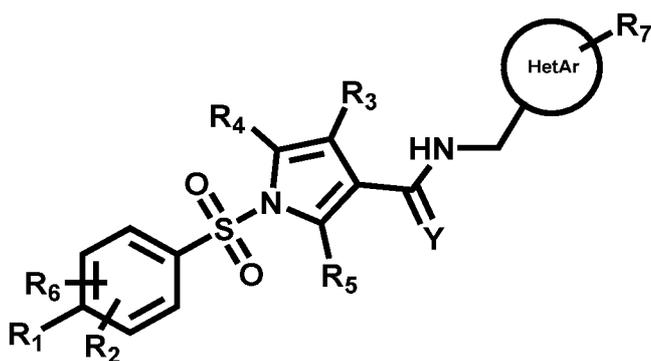
Фигура 6. Временной график фармакокинетики *in vivo* для соединения 86 у крыс.

Фигура 7. Временной график фармакокинетики *in vivo* для соединения 86 у мышей.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение описано более подробно ниже, сначала в целом, а затем более подробно в вариантах осуществления настоящего изобретения и последующем экспериментальном разделе.

В настоящем изобретении предусмотрены новые соединения, которые могут применяться в качестве лекарственных препаратов для лечения нарушений, которые модулируются калиевыми каналами. Соединения по настоящему изобретению характеризуются обобщенной структурой формулы I:



формула I;

где R1-R7 и HetAr выбраны из групп, раскрытых выше и в более конкретных вариантах осуществления ниже.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из группы соединений, описанных ниже.

Ссылка на соединения, охваченные настоящим изобретением, включает рацемические и хиральные смеси соединений, оптически чистые изомеры соединений, для которых это применимо, а также таутомерные формы соединений, для которых это применимо. Кроме того, в настоящее изобретение включены соединения, в которых один или несколько атомов водорода были заменены дейтерием.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению потенциально могут существовать как полиморфная и аморфная формы, а также в несольватированной и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол. Как сольватированная, так и несольватированная формы соединений охвачены настоящим изобретением.

Соединение согласно настоящему изобретению может находиться в фармацевтической композиции, содержащей соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нуждающегося в этом пациента, страдающего от эпилепсии, шизофрении, шизоаффективного расстройства, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией, биполярного расстройства, ADHD, тревожности, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, потери слуха, шума в ушах, синдрома ломкой X-хромосомы, боли, расстройства сна и расстройств циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно варианту осуществления соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в качестве лекарственного препарата. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в лечении или облегчении течения эпилепсии, шизофрении, шизоаффективного расстройства, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией, биполярного расстройства, ADHD, тревожности, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, потери слуха, шума в ушах, синдрома ломкой X-хромосомы, боли, расстройства сна и расстройств циркадных ритмов, бессонницы и двигательных

расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению предназначено для изготовления лекарственного препарата для лечения эпилепсии, шизофрении, шизоаффективного расстройства, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией, биполярного расстройства, ADHD, тревожности, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, потери слуха, шума в ушах, синдрома ломкой X-хромосомы, боли, расстройства сна, расстройств циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.

#### *Заместители*

В контексте настоящего изобретения "необязательно замещенный" означает, что указанный фрагмент может быть замещен или может не быть замещен, и если он замещен, то содержит один или два заместителя. Подразумевается, что если для "необязательно замещенного" фрагмента заместители не указаны, то положение занято атомом водорода.

Обозначение R1, R2, R3, R5, R6 и R7 может применяться взаимозаменяемо с обозначением R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>.

Заданный диапазон может взаимозаменяемо обозначаться с помощью "-" (дефиса) или "от ... до", например, термин "C<sub>1-4</sub>алкил" эквивалентен "от C<sub>1</sub> до C<sub>4</sub>алкил".

Термин "C<sub>1-4</sub>алкил" относится к насыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему от одного до четырех атомов углерода включительно. Примеры таких групп включают без ограничения, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил и 2-метил-2-пропил.

Термин "гетероароматические" включает таутомерные формы гетероароматических соединений.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси" относится к фрагменту формулы -OR, где R означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, определенный выше. В частности, "C<sub>1</sub>-4алкокси" относится к такому фрагменту, в котором алкильная часть содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Примеры "C<sub>1</sub>-4алкокси" включают метокси, этокси, n-бутокси и трет-бутокси.

Термин "C<sub>1</sub>-4фторалкил" относится к алкилу, содержащему 1-4 атома углерода, в котором по меньшей мере один атом водорода заменен на атом фтора, такому как моно-, ди- или три-фторалкил. Примеры фторалкилов включают без ограничения монофторметил, дифторметил, трифторметил, монофторэтил, дифторэтил, трифторэтил, монофторпропил,

дифторпропил, трифторпропил, монофторбутил, дифторбутил, трифторбутил. Предпочтительно атом(-ы) фтора расположен(-ы) при концевом атоме углерода.

Термин "C<sub>1</sub>-4фторалкокси" относится к фрагменту формулы -OR<sub>A</sub>, где R<sub>A</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, определенный выше. Примеры фторалкокси включают без ограничения монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, монофторэтокси, дифторэтокси, трифторэтокси, монофторпропокси, дифторпропокси, трифторпропокси, монофторбутокси, дифторбутокси, трифторбутокси.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил", как правило, относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу или циклооктилу.

Термин "C<sub>1</sub>-4тиоалкил" относится к фрагменту формулы -SR, где R означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, определенный выше. Примеры тиоалкила включают без ограничения тиометил, тиоэтил, 1-тиопропил, 2-тиопропил, 1-тиобутил, 2-тиобутил и 2-метил-2-тиопропил.

Термин "C<sub>1</sub>-4тиофторалкил" относится к фрагменту формулы -SR<sub>A</sub>, где R<sub>A</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, определенный выше. Примеры тиофторалкилов включают без ограничения тиомонофторметил, тиодифторметил, тиотрифторметил, тиомонофторэтил, тиодифторэтил, тиотрифторэтил, тиомонофторпропил, тиодифторпропил, тиотрифторпропил, тиомонофторбутил, тиодифторбутил, тиотрифторбутил.

Термин "гетероарил" относится к ароматическому кольцу или конденсированным ароматическим кольцам, где один или несколько атомов в кольце выбраны из O, N или S. Примеры гетероариллов включают без ограничения пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, пиазолил, пиридил, оксадиазолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил и имидазопиримидинил.

### *Пути введения*

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, определенное выше, могут быть специально составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, трансбуккальный, сублингвальный, трансдермальный и парентеральный (например, подкожный, внутримышечный и внутривенный) путь, при этом пероральный путь является предпочтительным.

Следует принимать во внимание, что путь будет зависеть от общего состояния здоровья и возраста субъекта, подлежащего лечению, природы подлежащего лечению состояния и активного ингредиента.

*Фармацевтические составы и вспомогательные вещества*

В дальнейшем термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтическим вспомогательным веществам, в том числе без ограничения наполнителям, антиадгезивам, связующим, покрытиям, красителям, разрыхлителям, ароматизаторам, веществам, улучшающим скольжение, смазывающим средствам, консервантам, сорбентам, подсластителям, растворителям, средам-носителям и вспомогательным средствам.

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, такое как одно из соединений, раскрытых в экспериментальном разделе в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составлять с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами согласно традиционным методикам, такими как раскрытые в Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22<sup>ое</sup> изд. (2012), под редакцией Allen, Loyd V., Jr.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, такое как одно из соединений, раскрытых в экспериментальном разделе в данном документе.

Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошки и гранулы; и жидкие пероральные лекарственные формы, такие как растворы, эмульсии, суспензии и сиропы, а также порошки и гранулы, подлежащие растворению или суспендированию в подходящей жидкости.

Твердые пероральные лекарственные формы могут быть представлены в виде отдельных единиц (например, таблеток или твердых или мягких желатиновых капсул), каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента и предпочтительно одно или несколько подходящих вспомогательных веществ. При необходимости твердые лекарственные формы можно покрывать оболочками, такими как энтеросолюбильные оболочки, или их можно составлять так, чтобы обеспечивать модифицируемое высвобождение активного ингредиента, такое как отсроченное или пролонгированное высвобождение, согласно способам, хорошо известным в данной области техники. При необходимости твердая лекарственная форма может представлять

собой лекарственную форму, распадающуюся под действием слюны, такую как, например, таблетка, диспергируемая в полости рта.

Примеры вспомогательных веществ, пригодных для перорального твердого состава, включают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, лактозу, маннит, повидон, кроскармеллозу натрия, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, пектин, стеарат магния, стеариновую кислоту и простые низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Аналогичным образом, твердый состав может включать вспомогательные вещества, предусмотренные для составов с отсроченным или пролонгированным высвобождением, известные в данной области техники, такие как глицерилмоностеарат и гипромеллоза.

Если для перорального введения применяется твердый материал, то состав можно получать, например, путем смешивания активного ингредиента с твердыми вспомогательными веществами и последующего прессования смеси в традиционной таблеточной машине; или состав, например, в виде порошка, гранулы или мини-таблетки, может быть помещен, например, в твердую желатиновую капсулу. Количество твердого вспомогательного вещества будет существенно варьироваться, но, как правило, будет находиться в диапазоне от приблизительно 25 мг до приблизительно 1 г на единицу дозы.

Жидкие пероральные лекарственные формы могут быть представлены в виде, например, настоек, сиропов, капель для перорального применения или заполненной жидкостью капсулы. Жидкие пероральные лекарственные формы также могут быть представлены в виде порошков для растворения или суспендирования в водной или неводной жидкости. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для перорального жидкого состава, включают без ограничения этанол, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоли, полоксамеры, сорбит, полисорбат, моно- и диглицериды, циклодекстрины, кокосовое масло, пальмовое масло и воду. Жидкие пероральные лекарственные формы можно получать, например, путем растворения или суспендирования активного ингредиента в водной или неводной жидкости или путем включения активного ингредиента в жидкую эмульсию типа "масло-в-воде" или "вода-в-масле".

В твердых и жидких пероральных составах могут использоваться дополнительные вспомогательные вещества, такие как красители, ароматизирующие добавки и консерванты и т. п.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекции или инфузии, концентраты для инъекции или инфузии, а также стерильные порошки, перед

применением подлежащие ресуспендированию в стерильных растворах или дисперсиях для инъекции или инфузии. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для парентерального состава, включают без ограничения воду, кокосовое масло, пальмовое масло и растворы циклодекстринов. Водные составы должны быть подходящим образом забуферены, если это необходимо, и приведены в состояние изотоничности с помощью достаточного количества соляного раствора или глюкозы.

Другие типы фармацевтических композиций включают суппозитории, ингаляторы, кремы, гели, кожные пластыри, имплантаты и составы для трансбуккального или сублингвального введения.

Необходимо, чтобы вспомогательные вещества, используемые для любого фармацевтического состава, соответствовали предполагаемому пути введения и были совместимы с активными ингредиентами.

### *Дозы*

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в количестве от приблизительно 0,001 мг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела в день. В частности, суточные дозировки могут находиться в диапазоне от 0,01 мг/кг массы тела до приблизительно 50 мг/кг массы тела в день. Точные дозировки будут зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, веса и общего состояния здоровья подлежащего лечению субъекта, природы и тяжести подлежащего лечению состояния и каких-либо сопутствующих подлежащих лечению заболеваний, предполагаемого эффекта лечения, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники.

Типичная дозировка соединения по настоящему изобретению для перорального введения взрослым будет находиться в диапазоне 0,1-1000 мг/день, как например 1-500 мг/день, как например 1-100 мг/день или 1-50 мг/день. Для удобства соединения по настоящему изобретению вводят в единичной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 до 500 мг, например, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 250 мг, соединения по настоящему изобретению.

### *Фармацевтически приемлемые соли*

Соединения по настоящему изобретению обычно используются в виде свободного вещества или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Если соединение формулы I содержит свободное основание, то такие соли могут быть получены традиционным способом путем обработки раствора или суспензии свободного основания формулы I с

помощью молярного эквивалента фармацевтически приемлемой кислоты. Ниже описаны иллюстративные примеры подходящих органических и неорганических кислот.

В контексте настоящего изобретения подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли обозначают нетоксичные, т. е. физиологически приемлемые соли. Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, азотистая кислота, серная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глутаминовая кислота, пироглутаминовая кислота, салициловая кислота, салициловая кислота и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота. Некоторые из перечисленных выше кислот представляют собой двух- или трехосновные кислоты, т. е. кислоты, содержащие два или три кислотных атома водорода, такие как фосфорная кислота, серная кислота, фумаровая кислота и малеиновая кислота. Двух- и трехосновные кислоты могут образовывать соли 1:1, 1:2 или 1:3 (трехосновные кислоты), т. е. соли, образованные двумя или тремя молекулами соединения по настоящему изобретению и одной молекулой кислоты.

Дополнительные примеры кислот и оснований, применимых для образования фармацевтически приемлемых солей, можно найти, например, в Stahl and Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008.

#### *Изомерные и таутомерные формы*

Если соединения по настоящему изобретению содержат один или несколько хиральных центров, если не указано иное, ссылка на любое из соединений будет охватывать энантимерно или диастеремерно чистое соединение, а также смеси энантимеров или диастереомеров в любом соотношении.

Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах, и предполагается, что в объем настоящего изобретения включены любые таутомерные формы, которые могут образовывать соединения.

#### *Дейтерированные соединения*

Также в объем настоящего изобретения включены соединения по настоящему изобретению, в которых один или несколько атомов водорода были заменены дейтерием.

#### *Терапевтически эффективное количество*

В контексте настоящего изобретения термин "терапевтически эффективное количество" соединения означает количество, достаточное для облегчения течения, остановки, частичной остановки, устранения или задержки клинических проявлений данного заболевания и его осложнений при терапевтическом вмешательстве, предусматривающем введение указанного соединения. Количество, достаточное для осуществления этого, определяется как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели будут зависеть от тяжести заболевания или повреждения, а также от веса и общего состояния здоровья субъекта. Следует понимать, что определение соответствующей дозировки можно осуществлять с применением общепринятых экспериментов, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, что находится в пределах компетенции квалифицированного врача.

#### *Лечение и осуществление лечения*

В контексте настоящего изобретения предусматривается, что "лечение" или "осуществление лечения" обозначают ведение пациента и уход за ним с целью облегчения течения, остановки, частичной остановки, устранения или задержки развития клинического проявления заболевания. Пациентом, подлежащим лечению, предпочтительно является млекопитающее, в частности человек.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и в той же степени, как если бы было указано, что каждая ссылка отдельно и конкретно включена посредством ссылки и приведена во всей своей полноте (в максимальной степени, допускаемой законом).

Заголовки и подзаголовки применяются в данном документе исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Использование всевозможных примеров или вводного слова перед примерами (в том числе "как например", "например", "к примеру" и "собственно") в данном описании предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предусматривает ограничение объема настоящего изобретения, если не указано иное.

Цитирование и включение патентных документов в данный документ служит исключительно для удобства и не отражает какую-либо оценку значимости, патентоспособности и/или юридической силы таких патентных документов.

Настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, изложенного в прилагаемой к данному документу формуле изобретения согласно действующему законодательству

*Дополнительные варианты осуществления изобретения*

В следующих вариантах осуществления настоящее изобретение описано в дополнительных подробностях. Варианты осуществления пронумерованы последовательно, начиная с номера 1.



2. Соединение (I) по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, дифторметила, трифторметила, фтора, хлора и метокси.
3. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1 и 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R2 и R6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, метокси и метила.
4. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила.
5. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R4 и R5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и фтора.
6. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R7 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метила, метокси и метиламино.
7. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где HetAr выбран из группы, состоящей из пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирозолила, пиридила, оксадиазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, триазолила, тиадиазолила и имидазопиримидинила, в частности, имидазо[1,2-а]пиримидинила.
8. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой кислород.
9. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:
  - N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - N*-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - N*-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(2-фторфенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(3-фторфенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(4-фторфенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(4-метоксифенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 4-метил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(*p*-толилсульфонил)-*N*-(2-пиридилметил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(3-метокси-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(3-фтор-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(4-фтор-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
1-(*p*-толилсульфонил)-*N*-(3-пиридилметил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(4-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(3-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-(имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-илметил)-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(6-метил-3-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*o*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
1-(*p*-толилсульфонил)-*N*-(пиразин-2-илметил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*m*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метилоксазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(4-метилтиазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(3-метилизоксазол-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(5-метилтиазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;  
*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-тиазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-оксазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2-тиазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиримидин-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-хлорбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 5-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 2-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- N*-[(5-хлорпиразин-2-ил)метил]-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-[4-(трифторметил)бензол-1-сульфонил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-хлор-4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-[4-(дифторметил)бензол-1-сульфонил]-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карботиоамида;
- 1-(2-фтор-4-метил-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метокси-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-фтор-4-метокси-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метокси-2-метил-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-2,6-диметил-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-3,5-диметил-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-3-метил-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(2,3-дигидробензофуран-5-илсульфонил)-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(2,4,6-триметилфенил)сульфонил-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-хлор-4-метокси-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-бром-4-метокси-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-N-{[5-(метиламино)пиразин-2-ил]метил}-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-[4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонил]-N-{[5-(метиламино)пиразин-2-ил]метил}-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-N-[(3,5-диметилпиразин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-[4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонил]-N-[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-N-[(3-хлор-5-метилпиразин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-хлор-4-метоксибензол-1-сульфонил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида и
- 1-(2-хлор-4-метоксибензол-1-сульфонил)-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
11. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 10 для применения в терапии.
12. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 10 для применения в способе лечения неврологического или психического расстройства.
13. Способ лечения неврологического или психического расстройства, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения (I) по любому из вариантов осуществления 1-9, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 10 нуждающемуся в этом пациенту.
14. Применение соединения (I) по любому из вариантов осуществления 1-9, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 10 для изготовления лекарственного препарата для лечения неврологического или психического расстройства.
15. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения, указанного в варианте осуществления 12, где неврологическое или психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, шизофрении, например параноидного, гебефренического, кататонического, недифференцированного или остаточного типа; шизофреноформного расстройства; шизоаффективного расстройства, например бредового типа или депрессивного типа, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутистического спектра, биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревогой, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.
16. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 10 для применения, указанного в варианте осуществления 12, где неврологическое или психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, шизофрении, например

параноидного, гебефренического, кататонического, недифференцированного или остаточного типа; шизофреноформного расстройства; шизоаффективного расстройства, например бредового типа или депрессивного типа, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутического спектра, биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревожностью, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.

17. Применение соединения (I) по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения неврологического или психического расстройства, где неврологическое или психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, шизофрении, например параноидного, гебефренического, кататонического, недифференцированного или остаточного типа; шизофреноформного расстройства; шизоаффективного расстройства, например бредового типа или депрессивного типа, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутического спектра, биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревожностью, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.
18. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 1-9 при условии, что соединение не представляет собой N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид.
19. Соединение (I) по любому из вариантов осуществления 10-11 при условии, что соединение не представляет собой N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Соединения формулы I можно получать с помощью способов, описанных ниже, в сочетании со способами синтеза, известными в области органической химии, или

модификациями, с которыми знакомы специалисты в данной области техники. Исходные материалы, используемые в данном документе, являются коммерчески доступными, или их можно получить с помощью традиционных способов, известных в данной области техники, таких как способы, описанные в стандартной справочной литературе, такой как "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII" (опубликованный Wiley-Interscience). Предпочтительные способы включают без ограничений способы, описанные ниже. На схемах представлены способы, применимые в синтезе соединений по настоящему изобретению. Они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

**Способы анализа**

Хроматографические системы и способы для оценки химической чистоты (способы LCMS) описаны ниже.

**Способ А.** Устройство: система для LCMS Agilent 1200 с ELS-детектором.

Колонка	Waters XBridge C18, 50 x 2 мм, 5 мкм		
Скорость потока	0,8 мл/мин		
Время прогона	4,5 мин.		
Длина волны	254 нм		
Температура печи	50 °С		
Источник ионов	ESI		
Растворитель А	Вода + 0,04% TFA		
Растворитель В	CH <sub>3</sub> CN (MeCN) + 0,02% TFA		
Градиент	Время	А%	В%
	0	99	1
	3,4	0	100
	4	99	1
	4,5	99	1

**Способ В.** Устройство: система для LCMS Agilent 1200 с ELS-детектором.

Колонка	Waters XBridge ShieldRP18, 2,1*50 мм, 5 мкм		
Скорость потока	0,8 мл/мин		
Время прогона	4,5 мин.		
Длина волны	254 нм		
Температура печи	40 °С		
Источник ионов	ESI		
Растворитель А	Вода + 0,05% NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O		
Растворитель В	CH <sub>3</sub> CN (MeCN)		
Градиент	Время	А%	В%
	0	95	5
	3,4	0	100

	4	0	100
	4,5	95	5

**Способ С. Waters Aquity UPLC с MS-детектором TQD**

Колонка	Aquity UPLC BEH C18, 2,1*50 мм, 1,7 мкм		
Скорость потока	1,2 мл/мин		
Время прогона	1,15 мин.		
Длина волны	254 нм		
Температура печи	60 °С		
Источник ионов	ESI		
Растворитель А	Вода + 0,05% TFA		
Растворитель В	0,035% TFA в 95% CH <sub>3</sub> CN + 5% воды		
Градиент	Время	А%	В%
	0	90	10
	1	0	100
	1,15	90	10

**Способ D. Waters Aquity UPLC с MS-детектором TQD**

Колонка	Aquity UPLC BEH C18, 2,1*50 мм, 1,7 мкм		
Скорость потока	1,2 мл/мин		
Время прогона	1,15 мин.		
Длина волны	254 нм		
Температура печи	60 °С		
Источник ионов	APPI		
Растворитель А	Вода + 0,05% TFA		
Растворитель В	0,035% TFA в 95% CH <sub>3</sub> CN + 5% воды		
Градиент	Время	А%	В%
	0	90	10
	1	0	100
	1,15	90	10

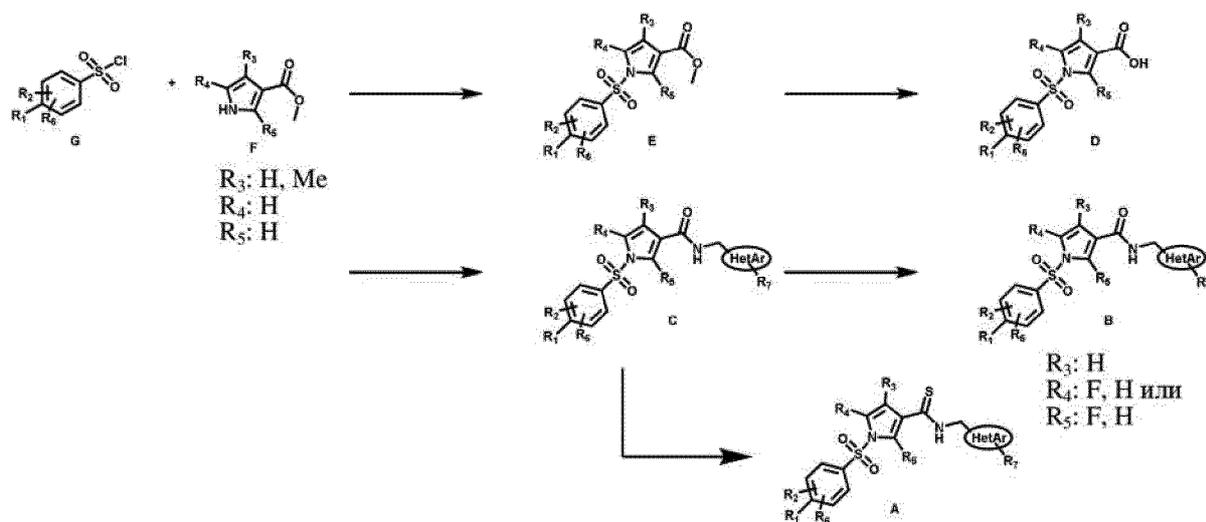
После разделения с помощью хроматографии соединения анализировали с применением 1H ЯМР. Спектры 1H ЯМР регистрировали при 400,13 МГц на устройстве Bruker Avance

Ш 400, при 300,13 МГц на устройстве Bruker Avance 300 или при 600,16 МГц на устройстве Bruker Avance Ш HD 600 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерированный диметилсульфоксид или дейтерированный хлороформ. В качестве внутреннего стандартного образца использовали тетраметилсилан.

Значения химического сдвига выражены в значениях ppm относительно тетраметилсилана. Для множественных сигналов ЯМР используются следующие сокращения: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, qui = квинтет, h = гептет, dd = двойной дублет, dt = двойной триплет, dq = двойной квартет, tt = триплет триплетов, m = мультиплет и brs = широкий сигнал.

## Синтез соединений по настоящему изобретению

### Общие способы



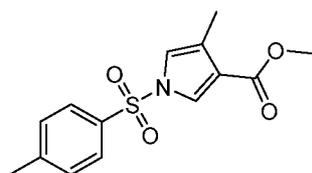
Вкратце, соединения по настоящему изобретению можно получать, начиная с коммерчески доступного сложного эфира пиррол-карбоновой кислоты (F), такого как сложный метиловый эфир 1*H*-метил-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты (CAS 40318-15-8) или сложный метиловый эфир 1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты (CAS 2703-17-5). Соединение формулы E можно получать путем осуществления реакции F с производным арилсульфоновой кислоты, проиллюстрированным без ограничения арилсульфонилхлоридом (G), в растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии основания, проиллюстрированного без ограничения гидридом натрия. Промежуточное соединение D можно получать из соединения E при стандартных условиях гидролиза, проиллюстрированных без ограничений водным раствором гидроксида лития в тетрагидрофуране. Соединение C образуется из промежуточного соединения D за счет

сочетания с амином при стандартных условиях образования амида с применением реагента для сочетания, такого как HATU (гексафторфосфатазобензотриазолтетраметилуроний), и основания, проиллюстрированного без ограничения триэтиламино, в растворителе, проиллюстрированном без ограничения дихлорметаном. Соединения формулы В можно получать из соединения С с применением электрофильного фторирующего реагента, проиллюстрированного без ограничения *N*-фтор-*N*-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборатом), в растворителе, таком как ацетонитрил. Соединения формулы А можно получать из С за счет обработки с помощью 2,4-бис-(4-метокси-фенил)-[1,3,2,4]дитиадифосфэтан-2,4-дисульфида в растворителе, проиллюстрированном без ограничения толуолом.

### Пример 1

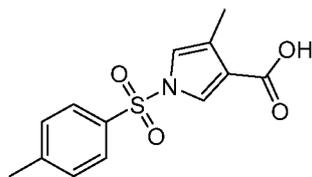
#### Синтез соединения 8

#### Получение метил-4-метил-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксилата



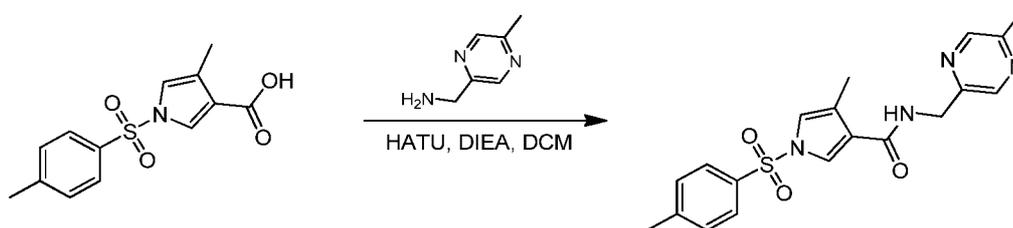
К раствору метил-4-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (300 мг, 2,2 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (104 мг, 2,6 ммоль, 60% в минеральном масле) при  $-40^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, затем добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (411 мг, 2,2 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ , и реакционную смесь оставляли нагреваться до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн., 10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл  $\times$  2), сушили с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением метил-4-метил-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксилата (464 мг, выход 73%).

#### Получение 4-метил-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-4-метил-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксилата (200 мг, 0,68 ммоль) в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (588 мг, 1,36 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH=5 с применением HCl (водн., 2 моль/л) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл×2), сушили с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 4-метил-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоновой кислоты (210 мг, неочищенная), которую непосредственно применяли на следующей стадии.

#### 4-Метил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид (соединение 8)



К смеси (5-метилпиразин-2-ил)метанамина (168 мг, 1,36 ммоль) и 4-метил-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоновой кислоты (383 мг, 1,36 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HATU (517 мг, 1,63 ммоль) и DIEA (527 мг, 4,08 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4-метил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*n*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида (65 мг, выход 24%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sup>6</sup> 400МГц): δ 8,68 (t, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: t<sub>R</sub> = 2,286 минуты (способ А), масса/заряд = 385,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-86 и 89-118 в таблице 1 получали с помощью аналогичного способа.

В случае соединения 111 (3,5-диметилпиразин-2-ил)метанамин получали из коммерчески доступного 2-хлор-3,5-диметил-пиразина посредством катализируемого палладием введения цианида с последующим восстановлением до амина с применением Ni Ренея.

## Пример 2

**Получение 5-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (соединение 87) и**

**2-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (соединение 88)**

*N*-Фтор-*N*-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) (247 мг, 0,668 ммоль) добавляли к *N*-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-1-тозил-1*H*-пиррол-3-карбоксамиду (200 мг, 0,535 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 44 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат (содержащий 5% Et<sub>3</sub>N)/гептан). Получали смесь соединения 87 и 88. Дополнительную очистку проводили с применением управляемой масс-спектрометрией HPLC (см. способ ниже) и получали следующее.

Первый пик элюирования 10 мг **соединения 88** (5%):

LC-MS:  $t_R = 0,63$  минуты (способ C), масса/заряд = 389,2 [M + H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,48 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Второй пик элюирования 10 мг **соединения 87** (5%):

LC-MS:  $t_R = 0,64$  минуты (способ C), масса/заряд = 389,2 [M + H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,50 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 5,88 (dd, 1H), 4,66 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

## Препаративная LC-MS

Управляемую масс-спектрометрией препаративную LC-MS проводили на системе Waters AutoPurification, оснащенной детектором на диодной матрице и масс-детектором QDa, работающем в положительном/отрицательном режиме. Колонка представляла собой Waters XSelect CSH C18 для препаративной хроматографии, 5 мкм OBD, 30 x 100 мм.

Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

Скорость потока: 70 мл/мин., комнатная температура, общая продолжительность прогона 5,0 мин

Градиент:

T= 0,0 мин: 65% А

T= 0,2 мин: 65% А

T= 4,0 мин: 55% А

T= 4,1 мин: 10% А

T= 4,5 мин: 65% А

### Пример 3

#### Получение 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карботиоамида (соединение 94)

2,4-Бис-(4-метокси-фенил)-[1,3,2,4]дитиадифосфэтан-2,4-дисульфид (134 мг, 0,324 ммоль) добавляли к N-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-1-тозил-1H-пиррол-3-карбоксамиду (100 мг, 0,270 ммоль) в толуоле (2,5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 160°C в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения.

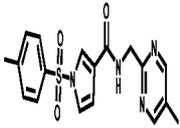
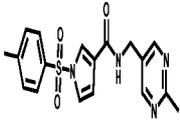
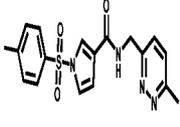
К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат (содержащий 5% Et<sub>3</sub>N)/гептан) с получением 30 мг (26%) 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карботиоамида (соединение 94).

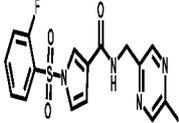
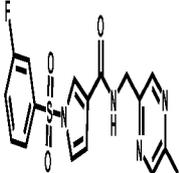
<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,70 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 3H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,03 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

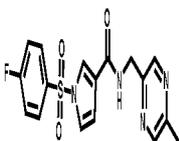
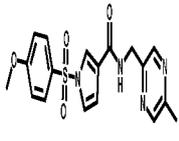
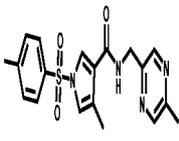
LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,71 минуты (способ D), масса/заряд = 387,1 [M + H]<sup>+</sup>.

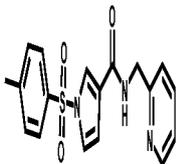
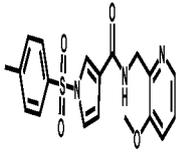
### Соединения по настоящему изобретению

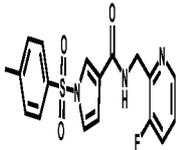
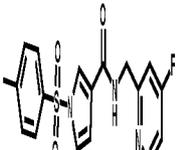
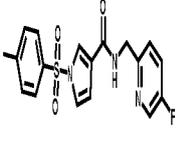
Таблица 1

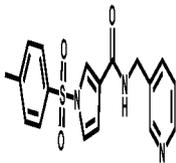
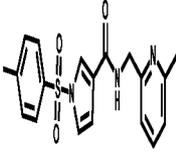
	Химическое название	Структура	LCMS	Масса, определенная экспериментально в LCMS	Время удерживания (мин)	ЯМР
1	<i>N</i> -[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1-( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	371,1	2,14	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400МГц): δ 8,55 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,77 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
2	<i>N</i> -[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-1-( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		B	371,1	2,00	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> , 400МГц): δ 8,69 (t, 1H), 8,57 (s, 2H), 7,87-7,83 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 4,31 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
3	<i>N</i> -[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1-		A	371,1	1,94	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> , 400МГц): δ 8,84 (t, 1H), 7,87-

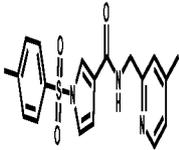
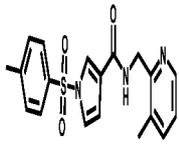
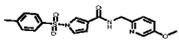
	(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид					7,85 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 4,58 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
4	1-(2-фторфенил)сульфонил- <i>N</i> -[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		A	375,0	2,19	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,87 (brs, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,56 (s, 3H).
5	1-(3-фторфенил)сульфонил- <i>N</i> -[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		A	375,1	2,04	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,86 (brs, 1H),

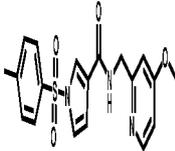
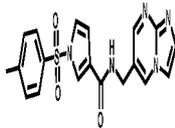
						6,62-6,61 (m, 1H), 4,67 (d, 2H), 2,58 (s, 3H).
6	1-(4-фторфенил)сульфонил- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		A	375,1	2,03	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,82 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,12 (dd, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,46 (s, 3H).
7	1-(4-метоксифенил)сульфонил- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		A	387,1	2,06	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,55-6,56 (m, 1H), 4,67 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
8	4-метил- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-		A	385,1	2,29	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,68 (t, 1H), 8,47 (s,

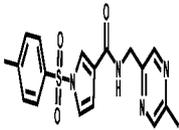
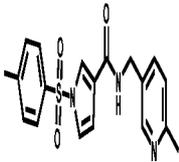
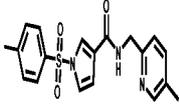
	ил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид					2H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
9	1-(п-толилсульфонил)-N-(2-пиридилметил)пиррол-3-карбоксамид		A	356,1	1,84	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,53 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).
10	N-[(3-метокси-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	385,9	1,78	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,44 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,90-7,87 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,81 (s,

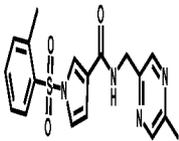
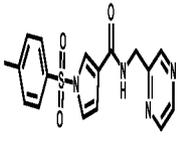
						3H), 2,36 (s, 3H).
11	<i>N</i> -[(3-фтор-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	374,1	2,25	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 8,38 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,16 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 4,75 (dd, 2H), 2,41 (s, 3H).
12	<i>N</i> -[(4-фтор-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	374,1	2,08	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 8,52 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,67 (d, 2H), 2,42 (s, 3H).
13	<i>N</i> -[(5-фтор-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-		A	374,1	2,29	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400 МГц): δ 8,80 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,64

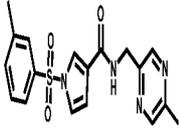
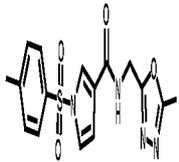
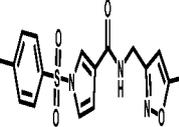
	3-карбоксамид					(td, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,37 (s, 3H).
14	1-(п-толилсульфонил)- <i>N</i> -(3-пиридилметил)пиррол-3-карбоксамид		A	356,1	1,80	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,74 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,40 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).
15	<i>N</i> -[(6-метил-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	370,1	1,85	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,75 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (brs, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,53 (s,

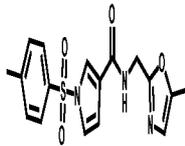
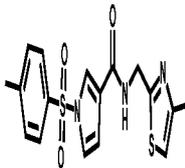
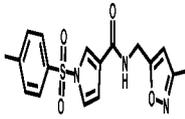
						3H), 2,39 (s, 3H).
16	<i>N</i> -[(4-метил-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		В	370,1	2,24	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,75 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89-7,87 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,39 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).
17	<i>N</i> -[(3-метил-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		А	370,1	1,85	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,55 (t, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,74-6,73 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
18	<i>N</i> -[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1-(п-		А	386,1	1,96	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,71 (t, 1H), 8,16 (d,

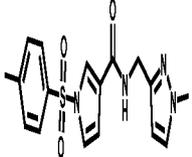
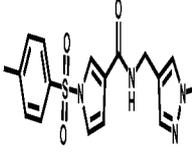
	толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид					1H), 7,87-7,85 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
19	<i>N</i> -[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	386,1	1,80	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,33 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 4,59 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).
24	<i>N</i> -(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-илметил)-1-(п-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		D	396	0,45	nd

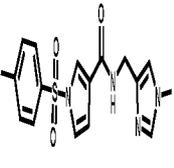
25	<p><i>N</i>-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид</p>		A	371,0	2,32	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400МГц): δ 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,82 (brs, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,67 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).</p>
26	<p><i>N</i>-[(6-метил-3-пиридил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид</p>		A	370,0	2,01	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400МГц): δ 8,40 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,21 (br s, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).</p>
27	<p><i>N</i>-[(5-метил-2-пиридил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-</p>		A	370,1	1,71	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400МГц): δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,45 (dd,</p>

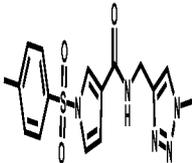
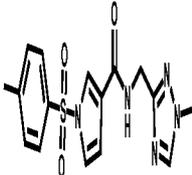
	3- карбоксамид					1H), 7,29 (d, 2H), 7,13-7,11 (m, 3H), 6,57 (dd, 2,0 Гц, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
28	<i>N</i> -[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-( <i>o</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	371,1	2,11	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,87 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
29	1-( <i>p</i> -толилсульфонил)- <i>N</i> -(пиразин-2-илметил)пиррол-3-карбоксамид		A	357,1	1,91	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,62 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (brs, 1H), 6,56 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).

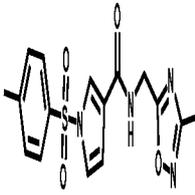
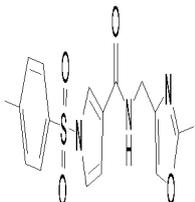
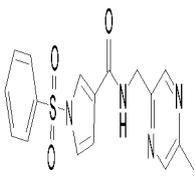
30	<p><i>N</i>-[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]-1-(<i>m</i>-толилсульфо-нил)пиррол-3-карбоксамид</p>		A	371,1	2,14	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO-<i>d</i><sup>6</sup> 400МГц): <math>\delta</math> 8,78 (t, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).</p>
31	<p><i>N</i>-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфо-нил)пиррол-3-карбоксамид</p>		B	361,1	1,98	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO-<i>d</i><sup>6</sup> 400МГц): <math>\delta</math> 8,86 (t, 1H), 7,84-7,85 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,66 (q, 1H), 4,53 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).</p>
32	<p><i>N</i>-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфо-нил)пиррол-</p>		A	360,1	2,31	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO-<i>d</i><sup>6</sup> 400МГц): <math>\delta</math> 8,71 (t, 1H), 7,88-7,84 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 6,67 (q, 1H),</p>

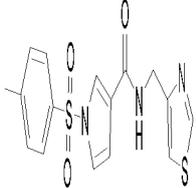
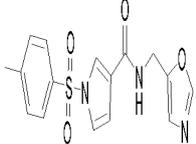
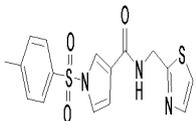
	3- карбоксамид					6,07 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
33	<i>N</i> -[(5- метилоксазол -2-ил)метил]- 1-( <i>p</i> - толилсульфо нил)пиррол- 3- карбоксамид		A	360,1	2,23	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,78 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,48 (brs, 1H), 4,63 (d, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
34	<i>N</i> -[(4- метилтиазол- 2-ил)метил]- 1-( <i>p</i> - толилсульфо нил)пиррол- 3- карбоксамид		A	376,1	2,25	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 7,78 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,60 (brs, 1H), 6,54 (dd, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
35	<i>N</i> -[(3- метилизоксаз ол-5- ил)метил]-1-		A	360,1	2,27	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,79 (t, 1H), 7,88-

	( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид					7,85 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,67 (q, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,42 (d, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
36	<i>N</i> -[(1-метилпиразол-3-ил)метил]-1-( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		A	359,1	2,13	<b><sup>1</sup>H-ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 7,75 (t, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 6,51 (t, 1H), 6,31 (brs, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).
37	<i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-1-( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		B	359,1	2,04	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,43 (t, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,51 (q, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

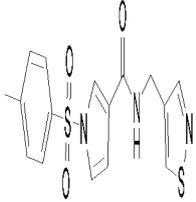
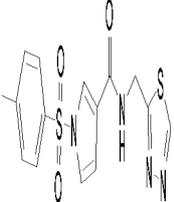
38	<p><i>N</i>-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид</p>		A	360,1	2,13	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400 МГц): δ 7,77 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (q, 1H), 6,07 (t, 1H), 4,55 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).</p>
39	<p><i>N</i>-[(5-метилтиазол-2-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид</p>		A	375,9	2,12	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400МГц): δ 7,75 (d, 2H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,71 (brs, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).</p>
40	<p><i>N</i>-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-</p>		A	359,1	1,81	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400МГц): δ 7,71 (d, 2H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, 2H),</p>

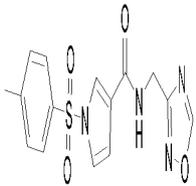
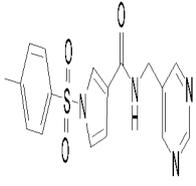
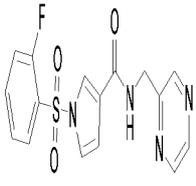
	3- карбоксамид					7,07-7,06 (m, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).
41	<i>N</i> -[(1-метилтриазол-4-ил)метил]-1-( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		В	360,1	1,97	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400 МГц): δ 7,76 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,74 (brs, 1H), 6,52 (dd, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
42	<i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1-( <i>p</i> -толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид		В	360,1	1,88	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,62 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

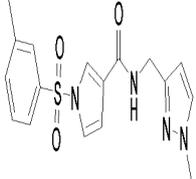
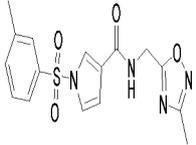
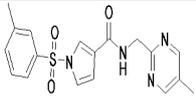
43	<p><i>N</i>-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1-(<i>p</i>-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамид</p>		A	360,9	2,02	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO-<i>d</i><sup>6</sup> 400МГц): δ 8,99 (t, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 6,69 (q, 1H), 4,59 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).</p>
47	<p>1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-<i>N</i>-[(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1<i>H</i>-пиррол-3-карбоксамид</p>		A	360	2,06	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO-<i>d</i><sup>6</sup> 400МГц): δ 8,53 (t, 1H), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).</p>
48	<p>1-(бензолсульфонил)-<i>N</i>-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1<i>H</i>-пиррол-3-карбоксамид</p>		A	357,2	1,95	<p><b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl<sub>3</sub> 400МГц): δ 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,18-7,17</p>

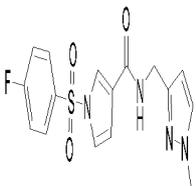
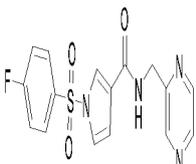
						(m, 1H), 6,86 (brs, 1H), 6,59- 6,58 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,57 (s, 3H).
49	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	362	2,01	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,79 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,13- 7,12 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).
50	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		B	346,1	2,04	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 6,13 (br s, 1H), 4,63 (d, 2H), 2,42 (s, 3H).
51	1-(4-метилбензол-1-		A	362,1	2,19	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,76

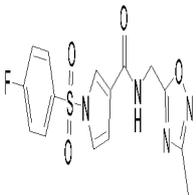
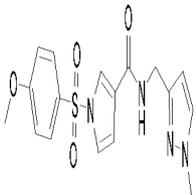
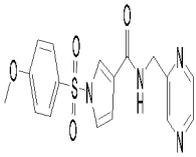
	сульфонил)- <i>N</i> -[(1,3- тиазол-2- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид					- 7,68 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).
52	1-(4- метилбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(1,2- оксазол-3- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	346,1	2,19	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).
53	1-(4- метилбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(1,2- оксазол-5- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	346,1	2,19	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,34 (br s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,42 (s, 3H).
54	1-(4- метилбензол-		A	346	1,95	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub>

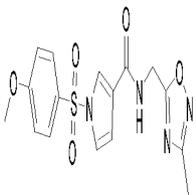
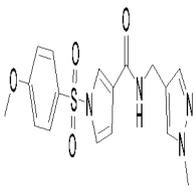
	1- сульфонил)- <i>N</i> -[(1,3- оксазол-4- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид					400МГц): $\delta$ 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65-7,64 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,52- 6,51 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).
55	1-(4- метилбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(1,2- тиазол-4- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	362,1	2,24	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): $\delta$ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,49- 6,48 (m, 1H), 6,14 (br s, 1H), 4,64 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).
56	1-(4- метилбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(1,3,4- тиадиазол-2- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	363	2,26	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): $\delta$ 9,11 (s, 1H), 7,79- 7,74 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,58-6,57 (m, 1H), 5,00 (d,

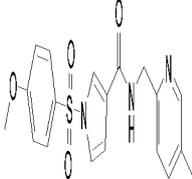
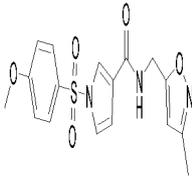
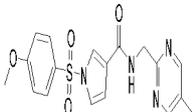
						2H), 2,41 (s, 3H).
57	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	347,1	2,1	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,70 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 4,77 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).
58	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(пиримидин-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	357,1	2,01	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 9,14 (s, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 3,76 (d, 2H), 2,45 (s, 3H).
59	1-(2-фторбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(пирозин-2-ил)метил]-		B	361	1,52	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,95 (t, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,80 (t,

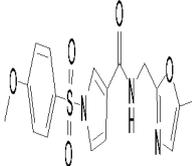
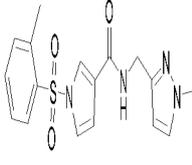
	1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 4,53 (d, 2H).
60	1-(3-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пирразол-3-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	359	2,01	<b><sup>1</sup>H-ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц): δ 7,68-7,66 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
61	1-(3-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	361	2,08	<b><sup>1</sup>H-ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц): δ 7,71-7,68 (m, 3H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).
62	1-(3-метилбензол-		A	371	2,01	<b><sup>1</sup>H-ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400

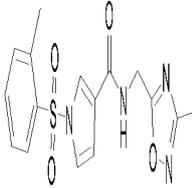
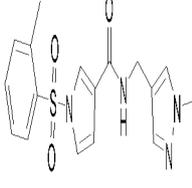
	1- сульфонил)- <i>N</i> -[(5- метилпирими дин-2- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид					МГц): $\delta$ 8,53 (s, 2H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,40- 7,36 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,75 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
63	1-(4- фторбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил- 1 <i>H</i> -пиразол- 3-ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	363,1	2,04	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): $\delta$ 8,57 (t, 1H), 8,13- 8,09 (m, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,41-7,40 (m, 1H), 6,74- 6,73 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,76 (s, 3H).
64	1-(4- фторбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(пиразин- 2-ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		B	361,1	1,93	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): $\delta$ 8,89 (t, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 6,75-6,74

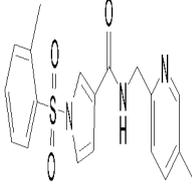
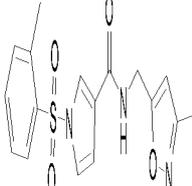
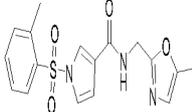
						(m, 1H), 4,52 (d, 2H).
65	1-(4-фторбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	365,1	2,09	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 9,02 (t, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,47-7,46 (m, 1H), 6,74-6,73 (m, 1H), 4,61 (d, 2H), 2,30 (s, 3H).
66	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	375,1	2,06	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,54 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,87 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,70-6,69 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
67	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(пиразин-2-ил)метил]-		B	373,1	1,9	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,74 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,52 (d,

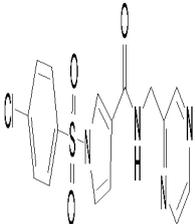
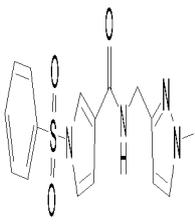
	1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					1H), 7,96 (d, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (s, 3H).
68	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		В	377,1	2,03	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 9,0 (t, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,69 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
69	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		А	375,1	2,01	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,45 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,84 (s,

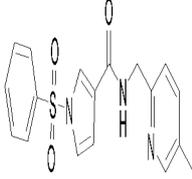
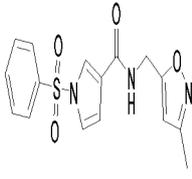
						3H), 3,76 (s, 3H).
70	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	386,1	2	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,76 (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,73-6,72 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
71	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	376,1	2,4	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,81 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
72	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-		A	387,1	2,05	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,74 (t, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,97-7,94

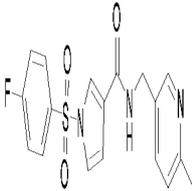
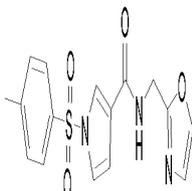
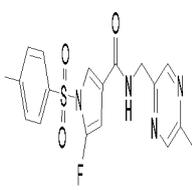
	метилпиримидин-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					(m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,72-6,71 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
73	1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	376,1	2,14	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,79 (t, 1H), 7,97-7,94 (d, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
74	1-(2-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	359	1,98	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,80 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (s,

						1H), 4,53 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
75	1-(2-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	361,1	2,16	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,80 (d, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,72 (d, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
76	1-(2-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	359,1	2,06	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,83 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

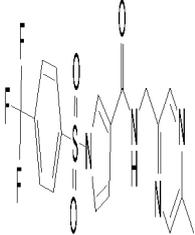
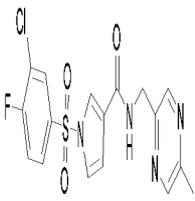
77	1-(2-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпириди-н-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	370,1	1,85	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,30 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61(s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,57-6,55 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
78	1-(2-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	360,1	2,25	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,86-7,84 (m, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 2H), 6,06-6,03 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 3H), 2,25-2,20 (m, 3H).
80	1-(2-метилбензол-1-		A	360,1	2,2	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,78

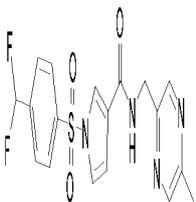
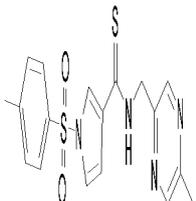
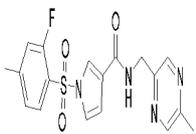
	сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метил- 1,3-оксазол- 2-ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид					(d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,60- 6,58 (m, 1H), 6,54-6,53 (m, 1H), 6,50-6,48 (m, 1H), 4,57 (d, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
81	1-(4- хлорбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(пиразин- 2-ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	377	2,12	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> 400МГц): δ 8,88 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,45.-7,43 (m, 1H), 6,76- 6,75 (m, 1H), 4,52 (d, 2H).
82	1- (бензолсульф онил)- <i>N</i> -[(1- метил-1 <i>H</i> - пиразол-3- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		A	345,1	1,98	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,88 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (t,

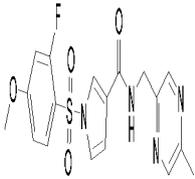
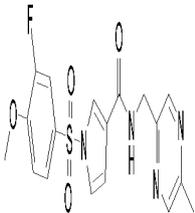
						1H), 6,54 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,86 (s, 3H).
83	1-(бензолсульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	356,1	1,72	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,25 (brs, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 4,62 (d, 2H), 2,32 (s, 3H).
84	1-(бензолсульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	346,1	2,12	<b><sup>1</sup>H ЯМР</b> (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,89 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,34 (brs, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 2,26 (s, 3H).

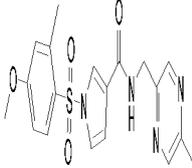
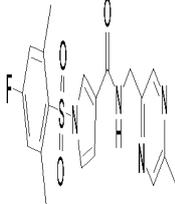
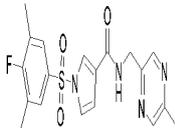
85	1-(4-фторбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(6-метилпириди-н-3-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	374,1	1,73	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,42 (d, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H), 6,12 (brs, 1H), 4,53 (d, 2H), 2,53 (s, 3H).
86	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	346,1	2,32	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,77 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).
87	5-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-		C	389,2	0,64	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,50 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 6,81 (t,

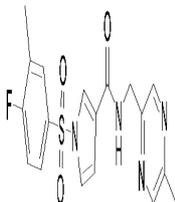
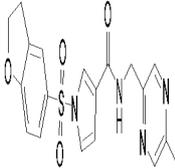
	ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид					1H), 5,88 (dd, 1H), 4,66 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
<b>88</b>	2-фтор-1-(4- метилбензол- 1- сульфонил)- <i>N</i> -[(5- метилпирази н-2- ил)метил]- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		C	389,2	0,63	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,48 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).
<b>89</b>	<i>N</i> -[(5- хлорпиразин- 2-ил)метил]- 1-(4- метилбензол- 1- сульфонил)- 1 <i>H</i> -пиррол-3- карбоксамид		C	391,2	0,68	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,87 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 3H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).
<b>90</b>	1-(4-фтор-2- метилбензол- 1- сульфонил)-		D	389,1	0,6	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,52 (d, 1H), 8,39 (d, 1H),

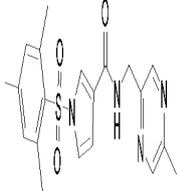
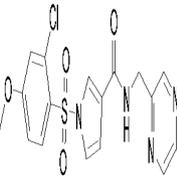
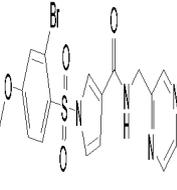
	<i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					7,93 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
91	<i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]-1-[4-(трифторметил)бензол-1-сульфонил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		C	425,2	0,65	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,51 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,56 (s, 3H).
92	1-(3-хлор-4-фторбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	409	0,62	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,81 (ddd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,61 (dd,

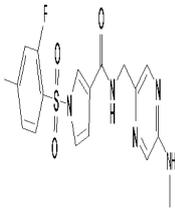
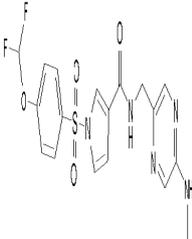
						1H), 4,69 (d, 2H), 2,57 (s, 3H).
93	1-[4-(дифторметил)бензол-1-сульфонил]- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	407,1	0,58	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,84 – 6,80 (m, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,57 (s, 3H).
94	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпирази-н-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карботиоамид		D	387,1	0,71	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 3H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,03 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
95	1-(2-фтор-4-метил-фенил)сульфонил- <i>N</i> -[(5-		D	389,1	0,6	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (t, 1H), 8,46 (s,

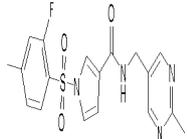
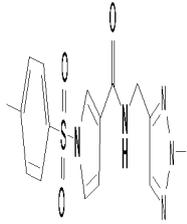
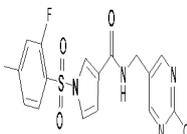
	метилпирози н-2- ил)метил]пир рол-3- карбоксамид					2H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).
96	1-(2-фтор-4- метокси- фенил)сульф онил-N-[(5- метилпирози н-2- ил)метил]пир рол-3- карбоксамид		D	405,1	0,58	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,87 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,90 – 7,87 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
97	1-(3-фтор-4- метокси- фенил)сульф онил-N-[(5- метилпирози н-2- ил)метил]пир рол-3- карбоксамид		D	405,1	0,57	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,81 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,86 (ddd, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,94 (s,

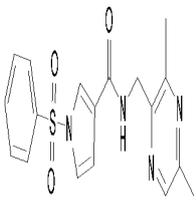
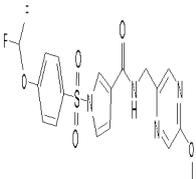
						3H), 2,46 (s, 3H).
98	1-(4-метокси-2-метил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		D	401,1	0,6	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,84 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
99	1-(4-фтор-2,6-диметил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		D	403,2	0,65	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,56 (s, 3H).
100	1-(4-фтор-3,5-диметил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид		D	403,2	0,67	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,82 (t, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,90 – 7,87 (m, 2H), 7,86 (s,

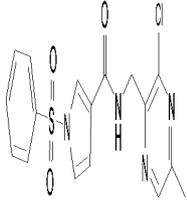
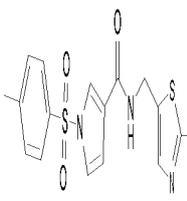
	ил)метил]пир рол-3- карбоксамид					1H), 7,41 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,47 (d, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (d, 6H).
<b>10 1</b>	1-(4-фтор-3- метил- фенил)сульф онил-N-[(5- метилпирази н-2- ил)метил]пир рол-3- карбоксамид		D	389,1	0,61	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,82 (t, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,06 (ddd, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,47 (d, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (d, 3H).
<b>10 2</b>	1-(2,3- дигидробензо фуран-5- илсульфонил )-N-[(5- метилпирази н-2- ил)метил]пир рол-3- карбоксамид		A	399,1	1,93	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,72-7,69 (m, 3H), 7,08 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,63 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 4,67 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (t, J = 8,8 Гц, 2H).

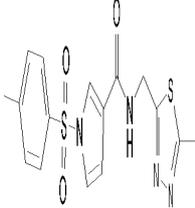
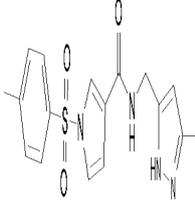
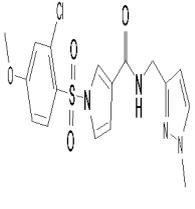
103	<p><i>N</i>-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(2,4,6-триметилфенил)сульфонил-пиррол-3-карбоксамид</p>		D	399,2	0,69	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,84 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
104	<p>1-(2-хлор-4-метоксифенил)сульфонил-<i>N</i>-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамид</p>		D	421,1	0,61	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,86 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
105	<p>1-(2-бром-4-метоксифенил)сульфонил-<i>N</i>-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пир</p>		D	467	0,61	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,85 (t, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,47 (d,

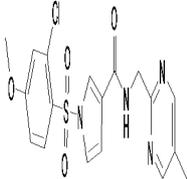
	рол-3-карбоксамид					1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
10 6	1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -{[5-(метиламино)пиразин-2-ил]метил}-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	403,8	0,54	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 4,73 (brs, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).
10 7	1-[4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонил]- <i>N</i> -{[5-(метиламино)пиразин-2-ил]метил}-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		A	438,1	1,99	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 4,63 (brs, 1H), 4,53

						(d, 2H), 2,97 (d, 3H).
<b>108</b>	1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	388,5	0,57	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,62 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
<b>109</b>	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(2-метил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	360,2	0,61	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,42 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
<b>110</b>	1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-		D	405,1	0,64	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,52 (s, 2H), 7,85 (t, J

	<i>N</i> -[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					= 8,0 Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,50 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
<b>11 1</b>	1-(бензолсульфонил)- <i>N</i> -[(3,5-диметилпразин-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	370,7	0,57	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400МГц) δ 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (d, 2H), 2,55-2,54 (m, 6H).
<b>11 2</b>	1-[4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонил]- <i>N</i> -[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]-		D	439,0	0,6	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400МГц): δ 8,49 (s, 2H), 7,90 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,24 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,15

	1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					(m, 1H), 6,60 (t, J = 72,4 Гц, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,36 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H).
11 3	1-(бензолсульфонил)- <i>N</i> -[(3-хлор-5-метилпиразин-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	390,7	0,65	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,74 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,15 (brs, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,76 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H).
11 4	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	376,2	0,58	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,76 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,66 (d, 2H), 2,65 (s,

						3H), 2,41 (s, 3H).
<b>11 5</b>	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	377,2	0,61	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 7,77 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (brs, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,89 (d, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
<b>11 6</b>	1-(4-метилбензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	359,2	0,56	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 400МГц): δ 12,21 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
<b>11 7</b>	1-(2-хлор-4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил]-		D	409,2	0,63	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> 400МГц): δ 8,03 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,91-6..88

	1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид					(m, 1H), 6,53-6,50 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).
118	1-(2-хлор-4-метоксибензол-1-сульфонил)- <i>N</i> -[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пиррол-3-карбоксамид		D	420,8	0,62	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 400МГц): δ 8,78 (t, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

### Биологическая оценка

#### Культура клеток

Для экспериментов применяли клетки НЕК-293, стабильно экспрессирующие hKv3.1b. Клетки культивировали в среде DMEM, дополненной 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 100 мкг/мл генетицина и 100 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (все от Gibco). Клетки выращивали до 80-90% конфлюентности при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. В день эксперимента клетки отделяли от флаконов для культивирования тканей с помощью Detachin, и ресуспендировали в бессывороточной среде, содержащей 25 мМ HEPES, и переносили в емкость для клеток в QPatch. Клетки использовали в экспериментах в течение 0-5 часов после отделения.

#### Электрофизиология

Регистрацию методом локальной фиксации потенциала выполняли с применением автоматической системы регистрации QPatch-16x (Sophion Bioscience, Дания). Клетки центрифугировали, SFM удаляли и клетки ресуспендировали во внеклеточном буфере, содержащем (в mM): 145 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES и 10 глюкозы (добавляли свежие растворы в день эксперимента); доводили значение pH до 7,4 с помощью NaOH, доводили значение осмотической концентрации до 305 мОсм с помощью сахарозы.

Регистрацию на одиночной целой клетке проводили с применением внутриклеточного раствора, содержащего (в mM): 120 KCl, 32,25/10 KOH/EGTA, 5,374 CaCl<sub>2</sub>, 1,75 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 4 Na<sub>2</sub>ATP (добавляли свежие растворы в день эксперимента), доводили значение pH до 7,2 с помощью KOH, доводили значение осмотической концентрации до 395 мОсм с помощью сахарозы. Значения потенциала клеточной мембраны поддерживали при -80 мВ, а токи вызывали пошаговым изменением напряжения (продолжительность 200 мс) от -70 мВ до +10 мВ (с шагом 10 мВ). Вводили среду-носитель (0,33% DMSO) или повышающуюся концентрацию соединения (I) и протокол изменения напряжения запускали 3 раза (что привело к времени инкубации 3 мин на соединение). Для каждой клетки применяли пять повышающихся концентраций соединения (I).

Протокол вычитания утечки применяли при -33% амплитуды развертки и постоянно контролировали значения последовательного сопротивления.

Любую клетку, в которой последовательное сопротивление превышало 25 МОм, сопротивление на мембране составляло менее 200 мОм или сила тока при -10 мВ составляла менее 200 пА, устраняли из последующего анализа.

#### *Анализ данных*

Анализ данных выполняли с применением программного обеспечения для анализа Sophion QPatch в

комбинации с Microsoft Excel™ (Редмонд, Вашингтон, США).

Взаимосвязи ток-напряжение наносили на график на основании пикового тока при отдельных шагах изменения напряжения, которые нормализовали по добавлению среды-носителя при 10 мВ. Пороговое значение напряжения для активации канала определили как активацию 5% от пикового тока при 10 мВ в присутствии среды-носителя. Активность соединений описывали как способность сдвигать данную взаимосвязь ток-напряжение в сторону более гиперполяризованных потенциалов, и она приведена как максимально возможный абсолютный сдвиг при протестированных концентрациях (0,37, 1,11, 3,33, 10, 30 мкМ). Кривые концентрация-эффект наносили на график на основании сдвига порогового значения при отдельных концентрациях, и проводили аппроксимацию к

сигмоидальной модели доза-ответ, соответствующей подобранной модели 205 в Excel (подгонка= $A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ ), где А представляет собой минимальное значение, В представляет максимальное значение, С представляет собой значение ЕС50 и D представляет собой наклон кривой. Концентрацию, необходимую для сдвига на пороговое значение 5 мВ, считывали с данной кривой (ЕС дельта 5 мВ).

### Эффекты соединения

В анализе, описанном выше, соединения по настоящему изобретению характеризовались следующей биологической активностью.

Соединение	Сдвиг порогового значения (мВ)	ЕС дельта 5 мВ (нМ)
1	27	1600
2	40	750
3	25	1100
4	17	3100
5	10	7800
6	24	2300
7	33	1300
8	12	4000
9	15	2400
10	10	3600
11	16	1300
12	16	1700
13	13	1700
14	23	1500
15	14	1700
16	16	3000
17	16	2300
18	10	3500
19	11	2100
24	24	3200
25	37	1100

<b>Соединение</b>	<b>Сдвиг порогового значения (мВ)</b>	<b>ЕС дельта 5 мВ (нМ)</b>
26	22	930
27	19	1500
28	27	1500
29	31	1300
30	17	2500
31	13	9600
32	16	1300
33	15	2200
34	18	1100
35	21	1100
36	27	810
37	22	1800
38	13	4600
39	17	1600
40	22	2000
41	17	3100
42	25	1700
43	23	1700
47	12	2300
48	18	2300
49	13	2100
50	13	3300
51	14	2400
52	13	2500
53	15	2300
54	15	2000
55	15	1500
56	14	6800
57	14	3600
58	22	2200

<b>Соединение</b>	<b>Сдвиг порогового значения (мВ)</b>	<b>ЕС дельта 5 мВ (нМ)</b>
59	14	2000
60	16	2200
61	12	5900
62	12	4900
63	13	2200
64	13	4400
65	14	4200
66	18	1400
67	23	2200
68	21	2300
69	18	3000
70	17	1100
71	19	1800
72	20	2800
73	13	2100
74	21	2100
75	14	3200
76	17	3600
77	12	3300
78	17	1900
80	12	2800
81	28	1000
82	14	4100
83	13	5000
84	12	4600
85	18	3100
86	17	2800
87	15	4000
88	23	2000
89	23	660

<b>Соединение</b>	<b>Сдвиг порогового значения (мВ)</b>	<b>ЕС дельта 5 мВ (нМ)</b>
90	32	1300
91	20	1800
92	12	3400
93	34	1500
94	19	1100
95	24	1100
96	35	1300
97	18	3200
98	36	710
99	21	1900
100	15	4300
101	23	2000
102	32	1400
103	24	720
104	31	1000
105	24	1200
106	42	550
107	36	1800
108	35	1300
109	29	1200
110	24	1300
111	21	2900
112	17	4100
113	14	3500
114	15	1600
115	17	2800
116	25	2600
117	21	1500
118	20	2500

## **Ручная электрофизиологическая оценка методом локальной фиксации потенциала, hKv3.1, hKv3.2, hKv3.3, hKv3.4**

### *Культуры клеток*

Для экспериментов применяли клетки НЕК-293, стабильно экспрессирующие Kv3.1b, Kv3.2, Kv3.3 или Kv3.4.

Kv3.1b, Kv3.2: клетки культивировали в среде MEM, дополненной 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина, 2 мМ глутамина и 0,6 мг/мл генетицина. Клетки выращивали до 80-90% конfluenceности при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

Kv3.3 или Kv3.4: клетки культивировали в среде DMEM, дополненной 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 500 мкг/мл генетицина и 1% пенициллина/стрептомицина. Клетки выращивали до 80-90% конfluenceности при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

В день проведения эксперимента клетки отделяли с помощью TrypLE и ресуспендировали в культуральной среде. Клетки центрифугировали, среду удаляли и клетки ресуспендировали во внеклеточном буфере, содержащем (в мМ): 130 глюконата Na, 20 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES и 5 глюкозы, доводили значение pH до 7,3 с помощью NaOH, доводили значение осмотической концентрации до 310-320 мОсм.

### *Электрофизиология*

Регистрацию методом локальной фиксации потенциала выполняли с применением ручной системы для метода локальной фиксации потенциала (Axon Multiclamp 700B, Digidata 1440, pCLAMP 10, Molecular Devices Corporation) с системой быстрой перфузии (RSC-160 Rapid solution Changer, BioLogic). Регистрацию на целой клетке проводили с применением внутриклеточного раствора, содержащего (в мМ): 100 глюконата K, 40 KCl, 10 HEPES, 1 EGTA, 1 MgCl<sub>2</sub>, доводили значение pH до 7,2 с помощью KOH, доводили значение осмотической концентрации до 290-300 мОсм. Потенциалы клеточной мембраны поддерживали при -80 мВ, и взаимосвязь ток-напряжение генерировали с помощью пошагового изменения напряжения (продолжительностью 50 мс) от -100 мВ до +10 мВ (с шагом 10 мВ) и затем обратно до -100 мВ в течение 50 мс, при этом интервал между развертками составлял 3 с. Пиковую амплитуду тока, составляющую -10 мВ, отслеживали до стабилизации (< 5% изменение) путем применения протокола одноступенчатого напряжения. Один протокол IV запускали в качестве исходного уровня, затем начинали перфузию соединения и стабильность пикового тока отслеживали с помощью

одношагового протокола перед проведением протокола IV. На каждой клетке измеряли отдельные концентрации. Приемлемые клетки характеризовались сопротивлением уплотнения  $>500$  мОм, сопротивлением доступа  $<10$  мОм и током утечки  $<200$  пА.

#### *Анализ данных*

Анализ данных проводили с применением Clampfit (V10.2) в комбинации с Microsoft Excel™ (Редмонд, Вашингтон, США). Взаимосвязи ток-напряжение наносили на график на основании пикового тока (исходный уровень вычитали) при отдельных шагах изменения напряжения, которые нормализовали по добавлению среды-носителя при 10 мВ. Пороговое значение напряжения для активации канала определили как активацию 5% от пикового тока при 10 мВ в присутствии среды-носителя. Активность соединений описывали как способность сдвигать данную взаимосвязь ток-напряжение в сторону более гиперполяризованных потенциалов, и она приведена как максимально возможный абсолютный сдвиг при протестированных концентрациях (0,37, 1,11, 3,33, 10, 30 мкМ). Кривые концентрация-эффект наносили на график на основании сдвига порогового значения при отдельных концентрациях, и проводили аппроксимацию к сигмоидальной модели доза-ответ, соответствующей подобранной модели 205 в Excel (подгонка= $A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ ), где А представляет собой минимальное значение, В представляет максимальное значение, С представляет собой значение EC50 и D представляет собой наклон кривой. Концентрацию, необходимую для обеспечения сдвига порогового значения, составляющего 5 мВ, считывали из данной кривой (EC<sub>Δ5 мВ</sub>), а также способность к повышению пикового тока на стадии -10 мВ (EC<sub>30% повышение</sub>). Концентрации, которые подавляли ток, а не усиливали его, исключали из анализа данных.

Общим наблюдением было то, что наибольшая концентрация (30 мкМ) будет подавлять ток, а не усиливать его, что приводит к получению колоколообразной кривой концентрация-эффект. Для аппроксимации кривой включали только точки данных с усилением.

#### *Эффекты соединений*

Эффекты выбранных соединений-примеров (соединение 86 и соединение 90) проиллюстрированы на фигуре 1 и в таблице 2.

#### **Таблица 2**

Значения активности в отношении Kv3.x, измеренные путем ручной электрофизиологической оценки методом локальной фиксации потенциала. Значения

активности приведены в виде эффективной концентрации, которая может обеспечивать сдвиг порогового значения активации на 5 мВ в направлении гиперполяризации, или в виде концентрации, необходимой для повышения тока на 30% на стадии деполяризации при -10 мВ. Все концентрации приведены в мкМ. В случае Kv3.1 значения активности, измеренные с помощью автоматической электрофизиологической оценки методом локальной фиксации потенциала (Qpatch), приведены для сравнения.

Соединение	hKv3.1 (Qpatch)		hKv3.1		hKv3.2		hKv3.3		hKv3.4	
	ЕСΔ3		ЕСΔ3		ЕСΔ3		ЕСΔ3		ЕСΔ3	
	ЕСΔ 5 мВ	0% повышение	ЕСΔ 5 мВ	0% повышение	ЕСΔ 5 мВ	0% повышение	ЕСΔ 5 мВ	0% повышение	ЕСΔ 5 мВ	0% повышение
86	2,7	2,9	3,0	10,1	6,0	>30	4,9	>30	14,4	>30
90	1,2	1,6	0,6	1,8	1,5	8,2	2,7	2,7	>30	>30

### Профиль нецелевой активности в отношении ключевых ионных каналов-мишеней

Измеряли активность выбранных соединений-примеров в отношении трех нецелевых ионных каналов-мишеней, а именно Nav1.1, Kv1.1/1.2 и Kv7.2/7.3.

Известно, что для потенциал-управляемого натриевого канала Nav1.1 характер фармакологических взаимодействий зависит от его состояния, следовательно, соединения-примеры тестировали в отношении их эффектов подавления или активации на канале в состоянии покоя, считывания показаний в зависимости от частоты использования и считывания показаний при инактивированном состоянии с помощью электрофизиологической оценки при концентрациях не более 30 мкМ.

Эффекты выбранных примеров в отношении ингибирования потенциал-управляемого гетеромерного калиевого канала Kv1.1/1.2 также тестировали в зависимости от частоты использования с помощью электрофизиологической оценки при концентрациях не более 30 мкМ.

Эффекты выбранных примеров в отношении активации потенциал-управляемого гетеромерного калиевого канала Kv7.2/7.3 тестировали с помощью анализа на основе потока ионов с флуоресцентной детекцией при концентрациях не более 30 мкМ.

Результаты обобщены в таблице 3.

**Таблица 3:** Обобщение эффектов нецелевой активности в отношении ключевых ионных каналов

Соединение	hNav1.1 (Qpatch)	hKv1.1/1.2 (Qpatch)		hKv7.2/7.3 (FDSS)
	Показания при разных состояниях	Состояние покоя	В зависимости от частоты использования	
86	EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> >30 мкМ	IC <sub>50</sub> > 30 мкМ	IC <sub>50</sub> = 30 мкМ	EC <sub>50</sub> > 30 мкМ
90	EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> >30 мкМ	IC <sub>50</sub> > 30 мкМ	IC <sub>50</sub> > 30 мкМ	EC <sub>50</sub> > 30 мкМ

## Оценка ex-vivo

### *Животные*

Самцов крыс Sprague Dawley (возрастом 18–24 дня) из Шанхайского центра лабораторных животных (Шанхай, Китай) применяли для проведения экспериментов со срезами головного мозга. Их размещали группами по пять особей в контролируемых условиях (температура  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , влажность 40–70% и цикл свет-темноты 12:12 с включением света в 5:00) и свободным доступом к еде и воде. Все процедуры проводили в соответствии с рекомендациями Институционального комитета по содержанию и использованию животных при ChemPartner. Одобрение этического комитета получали от Датской службы контроля по экспериментам над животными (журнал № 2014 15 0201 00339).

### *Получение срезов гиппокампа головного мозга*

Животных декапитировали с помощью гильотины и их головной мозг быстро извлекали и помещали в ледяную модифицированную искусственную спинномозговую жидкость (ACSF), содержащую (в мМ): 110 сахарозы, 60 NaCl, 3 KCl, 5 глюкозы, 28 NaHCO<sub>3</sub>, 1,25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,5 CaCl<sub>2</sub> и 7 MgCl<sub>2</sub>, азрированную с помощью 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Головной мозг обрезали в форме блока и закрепляли на платформе вибротома (VT1200S, Leica Microsystems Inc., Баннокберн, Иллинойс, США). Получали парасагитальные срезы гиппокампа (300 мкм) и инкубировали их в обычной подвергнутой насыщению карбогеном ACSF, содержащей (в мМ): 119 NaCl, 2,5 KCl, 1,2 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 1,3 MgCl<sub>2</sub>, 10 глюкозы, при 35°C в течение первых 60 мин и затем хранили при комнатной температуре перед осуществлением регистрации.

### *Электрофизиологическая регистрация на срезах головного мозга*

В слое пирамидальных клеток CA1 гиппокампа быстроразряжающиеся вставочные нейроны (FSI) или пирамидальные (PYR) клетки визуализировали с применением дифференциальной интерференционной контрастной инфракрасной (DIC-IR) микроскопии, и регистрацию методом локальной фиксации потенциалов на целой клетке выполняли с применением амплификатора Axon Multiclamp 700B (Molecular Devices, Юнион-Сити, Калифорния). FSI выбирали на основе формы, отличной от пирамидальной, и наличия мультиполярных дендритов. Предполагаемые FSI включали в эксперименты только в том случае, если они соответствовали следующим электрофизиологическим критериям: короткая продолжительность потенциалов действия ( $AP < 1$  мс), большие следовые гиперполяризации и высокая частота возбуждения AP ( $> 100$  Гц) с ограниченной адаптацией частоты разряда в ответ на длительную инъекцию тока. Пипетки для локальной фиксации потенциала (4-5 МΩ) вытягивали из толстостенных трубок из боросиликатного стекла (O.D.: 1,5 мм, I.D.: 0,75 мм; Sutter Instrument, Новато, Калифорния, США).

Для исследования возбудимости нейронов использовали регистрацию методом локальной фиксации потенциала на целой клетке в режиме токоизмерительного зажима. Возбуждение AP регистрировали в присутствии 50 мкМ APV, 10 мкМ DNQX и 10 мкМ габазина для блокирования передачи возбуждения по всем синапсам, опосредованной рецепторами NMDA, AMPA и GABA<sub>A</sub>. Пипетки для локальной фиксации заполняли внутриклеточным раствором, содержащим (в mM): 110 KMeSO<sub>4</sub>, 10 HEPES, 1 EGTA, 2 MgCl<sub>2</sub>, 4 Na<sub>2</sub>-ATP, 0,4 TRIS-GTP, 10 Tris<sub>2</sub>-фосфокреатина, pH доводили до 7,3 с помощью KOH. Осмолярность доводили до 290 мОсм с помощью сахарозы. Поддерживающий потенциал постоянно поддерживали при -70 мВ за счет ручной инъекции DC. Последовательное сопротивление (10–20 МΩ после "подключения") компенсировали на 90% и постоянно отслеживали в ходе всего эксперимента с помощью уравнивания "моста" мгновенных ответов напряжения на импульс гиперполяризующего тока перед каждой подачей деполяризующего стимула. Серию деполяризующих пошаговых изменений тока (продолжительностью 800 мс) применяли через каждые 3 мин. После по меньшей мере 15 мин стабильной активности в ACSF вносили модуляторы канала K<sub>v3</sub> при повышающихся концентрациях.

Регистрацию методом локальной фиксации потенциала на целой клетке в режиме фиксации напряжения применяли для исследования выходящего тока K<sup>+</sup> из клеток FSI или PYR. Внутриклеточный раствор содержал (в mM): 130 глюконата K, 10 HEPES, 10 ВАРТА, 1 MgCl<sub>2</sub>, 0,2 Na<sub>2</sub>-ATP, 0,3 TRIS-GTP, 4 Tris<sub>2</sub>-фосфокреатина, pH доводили до 7,3 с помощью KOH. Осмолярность доводили до 295 мОсм с помощью сахарозы. Выходящий ток K<sup>+</sup> регистрировали в присутствии 1 мкМ ТТХ и 10 мкМ DNQX в ACSF для подавления

потенциал-управляемых  $\text{Na}^+$ -каналов и каналов АМРА соответственно. Клетки подвергали фиксации напряжения при  $-70$  мВ. Для инактивации транзиторных токов применяли импульс до  $-50$  мВ продолжительностью  $50$  мс перед активацией выходящего тока с помощью шага изменения до  $0$  мВ продолжительностью  $300$  мс. Протокол повторяли через каждые  $2$  мин. После регистрации стабильного исходного уровня в ACSF вносили модуляторы каналов  $\text{Kv3}$ . В случае всех регистраций сопротивление доступа контролировали на протяжении всех экспериментов. Нейроны, в которых последовательное сопротивление изменялось на  $>15\%$ , исключали из анализов. Температура во время эксперимента составляла  $26-27^\circ\text{C}$ . Результаты проиллюстрированы на фигуре 2 и фигуре 3.

### **Временной график фармакокинетики *in vivo***

#### *Животные*

Самцов крыс Sprague Dawley или самцов мышей C57 от SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Шанхай, Китай, или SIPPR/BK Laboratory Animal Co. Ltd., Шанхай, Китай, применяли для фармакокинетических исследований. Животных размещали по группам во время акклиматизации и размещали по отдельности при проведении прижизненных исследований. Микроклимат в помещении для животных контролировали (условия: температура  $20-26^\circ\text{C}$ , относительная влажность  $30-70\%$ ,  $12$  часов искусственного освещения и  $12$  часов темноты), и все животные имели доступ к сертифицированному рациону для грызунов (Beijing KEAO XIELI Feed Co., Ltd. Пекин, P.R., Китай) без ограничений. Животные голодали на протяжении ночи перед введением дозы, и их кормили через примерно  $4$  часа после введения дозы. Воду подвергали автоклавированию перед обеспечением доступа животных *ad libitum*.

Для перорального введения дозы препарат вводили с помощью желудочного зонда.

#### *Сбор и обработка образцов крови*

Животных анестезировали с помощью изофлурана. В конечный момент времени из пункции сердца или брюшной вены собирали приблизительно  $200$  мкл крови. Все образцы крови переносили в микроцентрифужные пробирки, содержащие  $5$  мкл  $\text{K}_2\text{EDTA}$  ( $0,5$  М) в качестве антикоагулянта, и помещали на влажный лед до обработки с получением плазмы крови путем центрифугирования ( $3000$  об/мин в течение  $5$  минут при температуре от  $2$  до  $8^\circ\text{C}$ ) в течение полчаса после сбора и хранили при  $-70 \pm 10^\circ\text{C}$  до проведения анализа с помощью LC/MSMS.

### Сбор и обработка образцов головного мозга

После сбора крови отбирали для исследования головной мозг, и его дважды промывали холодной деионизированной водой и переносили на фильтровальную бумагу, взвешивали и замораживали до проведения обработки. Образцы головного мозга размораживали и гомогенизировали с помощью 4 объемов холодной воды с применением Covaris (максимальная мощность 450,0, продолжительность включения 20,0, циклы/сигнал 200) в течение 3 мин, перемешивали на вортексе в течение 10 секунд через каждую 1 мин. Образцы далее хранили при  $-79^{\circ}\text{C}$  (коэффициент разбавления = 5) до проведения биологического анализа.

### Результаты

Временной график фармакокинетики *in vivo* для выбранных соединений-примеров (соединение 86 и соединение 90) у крыс и мышей проиллюстрирован на фигурах 4-7 и обобщен в таблицах 4-7.

#### Соединение 90

Таблица 4

Крыса: (среда-носитель = 10% HP-бета-CD)

Доза (мг/мл)	PO введение		SC введение	
	3	30	3	10
Стах, плазма крови (нг/мл)	627	3940	427	1373
$T_{1/2}$ (ч)	2,0	1,1	0,8	0,7
Рассчитанная* несвязанная фракция в головном мозге, Стах (нМ)	65	406	44	142
Несвязанная** фракция в плазме крови, Стах (нМ)	160	1015	110	353

\*на основе измеренного соотношения головной мозг/плазма, составляющего 0,5, и несвязанной фракции в головном мозге = 8%

\*\*несвязанная фракция в плазме крови = 10%.

Таблица 5

Мышь: среда-носитель = 10% HP-бета-CD

Доза (мг/мл)	PO введение		SC введение	
	3	30	3	10
Доза (мг/мл)	3	30	3	10

Стах, плазма крови (нг/мл)	274	7353	1130	6360
T <sub>1/2</sub> (ч)	1,0	1,0	0,5	1,3
Рассчитанная* несвязанная фракция в головном мозге, Стах (нМ)	28	753	116	656
Несвязанная** фракция в плазме крови, Стах (нМ)	70	1895	291	1639

\*на основе измеренного соотношения головной мозг/плазма, составляющего 0,4, и несвязанной фракции в головном мозге = 10%

\*\*несвязанная фракция в плазме крови = 10%.

### Соединение 86

Таблица 6

Крыса: (среда-носитель = 10% НР-бета-CD)

	SC введение	
	3	30
Доза (мг/мг)	3	30
Стах, плазма крови (нг/мл)	1095	7620
T <sub>1/2</sub> (ч)	0,3	0,4
Рассчитанная* несвязанная фракция в головном мозге, Стах (нМ)	95	663
Несвязанная** фракция в плазме крови, Стах (нМ)	380	2650

\*на основе измеренного соотношения головной мозг/плазма, составляющего 0,25, и несвязанной фракции в головном мозге = 12%

\*\*несвязанная фракция в плазме крови = 12%.

Таблица 7

Мышь: среда-носитель = 10% НР-бета-CD

	SC введение	
	3	30
Доза (мг/мг)	3	30
Стах, плазма крови (нг/мл)	3020	21970
T <sub>1/2</sub> (ч)	0,7	0,6
Рассчитанная* несвязанная фракция в головном мозге, Стах (нМ)	289	2100

Несвязанная** фракция в плазме крови, Стах (нМ)	700	5094
---	-----	------

\*на основе измеренного соотношения головной мозг/плазма крови, составляющего 0,3, и несвязанной фракции в головном мозге = 11%

\*\*несвязанная фракция в плазме крови = 8%.

**Литературные источники**

Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jan;8(1):45-56. Review.

Chien LY, Cheng JK, Chu D, Cheng CF, Tsaur ML. Reduced expression of A-type potassium channels in primary sensory neurons induces mechanical hypersensitivity. *J Neurosci*. 2007 Sep 12;27(37):9855-65. PubMed PMID: 17855600.

Chow A, Erisir A, Farb C, Nadal MS, Ozaita A, Lau D, Welker E, Rudy B. K(+) channel expression distinguishes subpopulations of parvalbumin- and somatostatin-containing neocortical interneurons. *J Neurosci*. 1999 Nov 1;19(21):9332-45.

Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jul;69(7):750-3. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2280.

Foss-Feig JH, Adkinson BD, Ji JL, Yang G, Srihari VH, McPartland JC, Krystal JH, Murray JD, Anticevic A. Searching for Cross-Diagnostic Convergence: Neural Mechanisms Governing Excitation and Inhibition Balance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 2017 May 15;81(10):848-861. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.03.005. Epub 2017 Mar 14. Review.

Fuchs T, Jefferson SJ, Hooper A, Yee PH, Maguire J, Luscher B. Disinhibition of somatostatin-positive GABAergic interneurons results in an anxiolytic and antidepressant-like brain state. *Mol Psychiatry*. 2017 Jun;22(6):920-930. doi: 10.1038/mp.2016.188. Epub 2016 Nov 8.

Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*. 2005 Dec;116(12):2719-33. Epub 2005 Oct 25. Review.

Kaczmarek LK, Zhang Y. Kv3 Channels: Enablers of Rapid Firing,

Neurotransmitter Release, and Neuronal Endurance. *Physiol Rev.* 2017 Oct 1;97(4):1431-1468. doi: 10.1152/physrev.00002.2017. Review.

Klempan TA, Sequeira A, Canetti L, Lalovic A, Ernst C, French-Mullen J, Turecki G. Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression. *Mol Psychiatry.* 2009 Feb;14(2):175-89. Epub 2007 Oct 16

Kudo T, Loh DH, Kuljis D, Constance C, Colwell CS. Fast delayed rectifier potassium current: critical for input and output of the circadian system. *J Neurosci.* 2011 Feb 23;31(8):2746-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5792-10.2011.

Lau D, Vega-Saenz de Miera EC, Contreras D, Ozaita A, Harvey M, Chow A, Noebels JL, Paylor R, Morgan JI, Leonard CS, Rudy B. Impaired fast-spiking, suppressed cortical inhibition, and increased susceptibility to seizures in mice lacking Kv3.2 K<sup>+</sup> channel proteins. *J Neurosci.* 2000 Dec 15;20(24):9071-85.

Lin LC, Sibille E. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? *Front Pharmacol.* 2013 Sep 9;4:110. doi: 10.3389/fphar.2013.00110. Review.

Macica CM, von Hehn CA, Wang LY, Ho CS, Yokoyama S, Joho RH, Kaczmarek LK. Modulation of the kv3.1b potassium channel isoform adjusts the fidelity of the firing pattern of auditory neurons. *J Neurosci.* 2003 Feb 15;23(4):1133-41.

Muona M, et al. A recurrent de novo mutation in KCNC1 causes progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet.* 2015 Jan;47(1):39-46.

Oliver KL, et al. Myoclonus epilepsy and ataxia due to KCNC1 mutation: Analysis of 20 cases and K(+) channel properties. *Ann Neurol.* 2017 May;81(5):677-689. doi: 10.1002/ana.24929

Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2016 Dec;17(12):777-792. doi: 10.1038/nrn.2016.141. Epub 2016 Nov 10. Review.

Rudy B, McBain CJ. Kv3 channels: voltage-gated K<sup>+</sup> channels designed for high-frequency repetitive firing. *Trends Neurosci.* 2001 Sep;24(9):517-26. Review.

Straub RE, Lipska BK, Egan MF, Goldberg TE, Callicott JH, Mayhew MB, Vakkalanka RK, Kolachana BS, Kleinman JE, Weinberger DR. Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Mol Psychiatry.* 2007 Sep;12(9):854-69. Epub 2007 May 1.

Strumbos JG, Brown MR, Kronengold J, Polley DB, Kaczmarek LK. Fragile X mental retardation protein is required for rapid experience-dependent regulation of the potassium channel Kv3.1b. *J Neurosci.* 2010 Aug 4;30(31):10263-71. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1125-10.2010.

Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci.* 2014 Mar;37(3):146-58. doi: 10.1016/j.tins.2013.12.002. Epub 2014 Jan 21. Review.

Veit J, Hakim R, Jadi MP, Sejnowski TJ, Adesnik H. Cortical gamma band synchronization through somatostatin interneurons. *Nat Neurosci.* 2017 Jul;20(7):951-959. doi: 10.1038/nn.4562. Epub 2017 May 8.

von Hehn CA, Bhattacharjee A, Kaczmarek LK. Loss of Kv3.1 tonotopicity and alterations in cAMP response element-binding protein signaling in central auditory neurons of hearing impaired mice. *J Neurosci.* 2004 Feb 25;24(8):1936-40.

Weiser M, Vega-Saenz de Miera E, Kentros C, Moreno H, Franzen L, Hillman D, Baker H, Rudy B. Differential expression of Shaw-related K<sup>+</sup> channels in the rat central nervous system. *J Neurosci.* 1994 Mar;14(3 Pt 1):949-72.

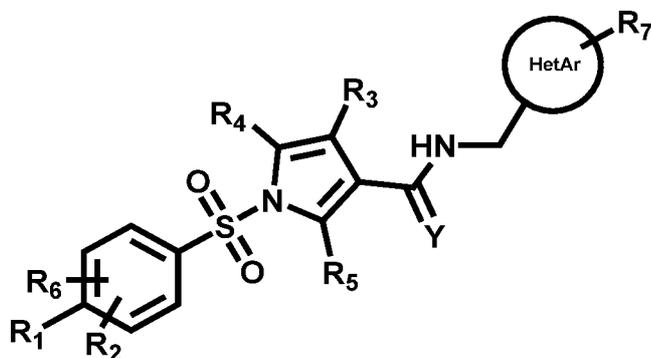
Alberico SL, Kim YC, Lence T, Narayanan NS. Axial levodopa-induced dyskinesias and neuronal activity in the dorsal striatum. *Neuroscience.* 2017 Feb 20;343:240-249. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.046.

Burguière E, Monteiro P, Feng G, Graybiel AM. Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors. *Science.* 2013 Jun 7;340(6137):1243-6. doi:10.1126/science.1232380.

- Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, Pettibone JR, Berke JD, Kreitzer AC. Selective inhibition of striatal fast-spiking interneurons causes dyskinesias. *J Neurosci*. 2011 Nov 2;31(44):15727-31.
- Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, Vaccarino FM. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*. 2010 Feb 1;518(3):277-91.
- Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, Schwartz ML, Leckman JF, Vaccarino FM. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 13;102(37):13307-12.
- Lallani SB, Villalba RM, Chen Y, Smith Y, Chan AWS. Striatal Interneurons in Transgenic Nonhuman Primate Model of Huntington's Disease. *Sci Rep*. 2019 Mar 5;9(1):3528.
- Muñoz-Manchado AB, Bengtsson Gonzales C, Zeisel A, Munguba H, Bekkouche B, Skene NG, Lönnerberg P, Ryge J, Harris KD, Linnarsson S, Hjerling-Leffler J. Diversity of Interneurons in the Dorsal Striatum Revealed by Single-Cell RNA Sequencing and PatchSeq. *Cell Rep*. 2018 Aug 21;24(8):2179-2190.
- Reiner A, Shelby E, Wang H, Demarch Z, Deng Y, Guley NH, Hogg V, Roxburgh R, Tippett LJ, Waldvogel HJ, Faull RL. Striatal parvalbuminergic neurons are lost in Huntington's disease: implications for dystonia. *Mov Disord*. 2013 Oct;28(12):1691-9.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение (I) формулы I:



формула I;

где

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>тиоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>тиофторалкила и галогена, в частности фтора и хлора;

R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси и галогена, в частности фтора и хлора;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из H, фтора и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> выбраны из группы, состоящей из H и фтора;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогена, такого как фтор и хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, фторалкила, фторалкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино;

Y выбран из группы, состоящей из кислорода и серы;

HetAr выбран из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила и бициклической гетероароматической кольцевой системы, и HetAr может быть замещен одним или несколькими независимо выбранными заместителями R<sub>7</sub>;

если R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, то он может вступать в реакцию замыкания кольца с R<sub>2</sub> или R<sub>6</sub>, если любой из них представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, дифторметила, трифторметила, фтора, хлора и метокси.
3. Соединение (I) по любому из п. 1 и п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R2 и R6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, метокси и метила.
4. Соединение (I) по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила.
5. Соединение (I) по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R4 и R5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и фтора.
6. Соединение (I) по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R7 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метила, метокси и метиламино.
7. Соединение (I) по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где HetAr выбран из группы, состоящей из пиримидинила, пиридазинила, пиазинила, пиазолила, пиридила, оксадиазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, триазолила, тиадиазолила и имидазопиримидинила, в частности имидазо[1,2-а]пиримидинила.
8. Соединение (I) по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой кислород.
9. Соединение (I) по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:
  - N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - N*-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - N*-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(2-фторфенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиазин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(3-фторфенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиазин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(4-фторфенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиазин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
  - 1-(4-метоксифенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиазин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;

4-метил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

1-(*p*-толилсульфонил)-*N*-(2-пиридилметил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(3-метокси-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(3-фтор-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(4-фтор-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

1-(*p*-толилсульфонил)-*N*-(3-пиридилметил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(4-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(3-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-(имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-илметил)-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(6-метил-3-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метил-2-пиридил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*o*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

1-(*p*-толилсульфонил)-*N*-(пиразин-2-илметил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(*m*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метилоксазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(4-метилтиазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(3-метилизоксазол-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(5-метилтиазол-2-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

*N*-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;

- N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
- N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1-(*p*-толилсульфонил)пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-тиазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-оксазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2-тиазол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиримидин-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(3-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-хлорбензол-1-сульфонил)-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-*N*-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 5-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 2-фтор-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- N*-[(5-хлорпиразин-2-ил)метил]-1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-2-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-[4-(трифторметил)бензол-1-сульфонил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(3-хлор-4-фторбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-[4-(дифторметил)бензол-1-сульфонил]-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксоамида;
- 1-(2-фтор-4-метил-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метокси-фенил)сульфонил-*N*-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;

- 1-(3-фтор-4-метокси-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метокси-2-метил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-2,6-диметил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-3,5-диметил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-фтор-3-метил-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2,3-дигидробензофуран-5-илсульфонил)-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-1-(2,4,6-триметилфенил)сульфонил-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-хлор-4-метокси-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида и
- 1-(2-бром-4-метокси-фенил)сульфонил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[[5-(метиламино)пиразин-2-ил]метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-[4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонил]-N-[[5-(метиламино)пиразин-2-ил]метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(2-фтор-4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-N-[(3,5-диметилпиразин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-[4-(дифторметокси)бензол-1-сульфонил]-N-[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;
- 1-(бензолсульфонил)-N-[(3-хлор-5-метилпиразин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамида;

1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамид;

1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамид;

1-(4-метилбензол-1-сульфонил)-N-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамид;

1-(2-хлор-4-метоксибензол-1-сульфонил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамид и

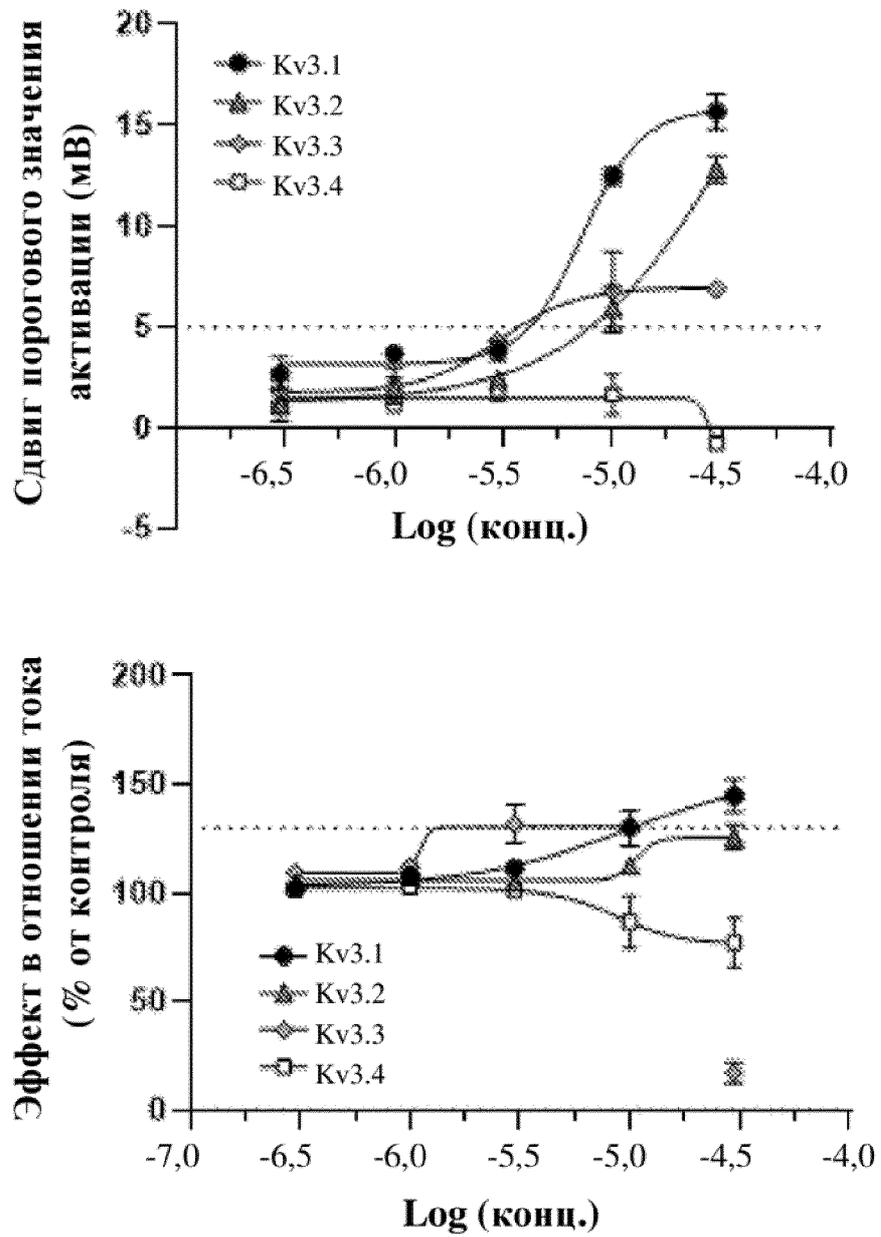
1-(2-хлор-4-метоксибензол-1-сульфонил)-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-карбоксамид.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
11. Соединение (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 10 для применения в терапии.
12. Соединение (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 10 для применения в способе лечения неврологического или психического расстройства.
13. Способ лечения неврологического или психического расстройства, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 10 нуждающемуся в этом пациенту.
14. Применение соединения (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 10 для изготовления лекарственного препарата для лечения неврологического или психического расстройства.
15. Соединение (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения, указанного в п. 12, где неврологическое или психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, шизофрении, например параноидного, гебефренического, кататонического, недифференцированного или остаточного типа; шизофреноформного расстройства; шизоаффективного расстройства, например бредового типа или депрессивного типа, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутистического спектра,

- биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревогой, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.
16. Фармацевтическая композиция по п. 10 для применения, указанного в п. 12, где неврологическое или психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, шизофрении, например параноидного, гебефренического, кататонического, недифференцированного или остаточного типа; шизофреноформного расстройства; шизоаффективного расстройства, например бредового типа или депрессивного типа, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутистического спектра, биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревогой, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.
17. Применение соединения (I) по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения неврологического или психического расстройства, где неврологическое или психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, шизофрении, например параноидного, гебефренического, кататонического, недифференцированного или остаточного типа; шизофреноформного расстройства; шизоаффективного расстройства, например бредового типа или депрессивного типа, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), расстройства аутистического спектра, биполярного расстройства, ADHD, расстройств, связанных с тревогой, депрессии, когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, хронической боли, потери слуха, расстройств сна и циркадных ритмов, бессонницы и двигательных расстройств, таких как болезнь Хантингтона, дискинезия, индуцированная L-

дигидроксифенилаланином, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта.

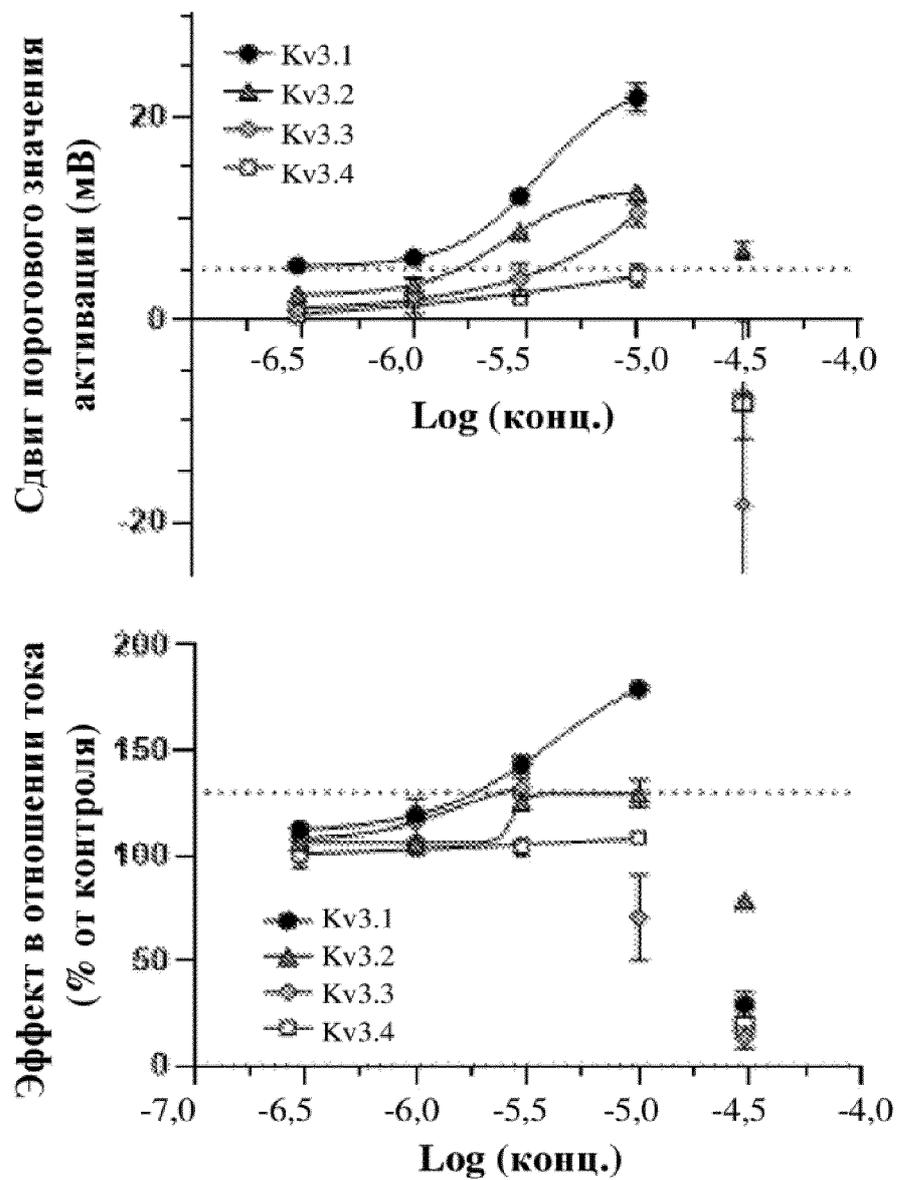
A



Фигура 1А

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

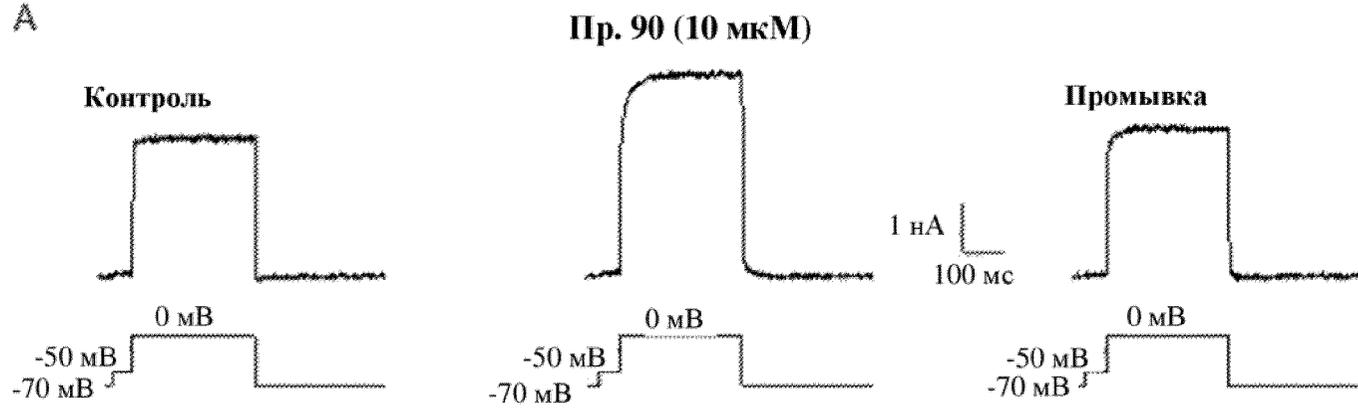
В



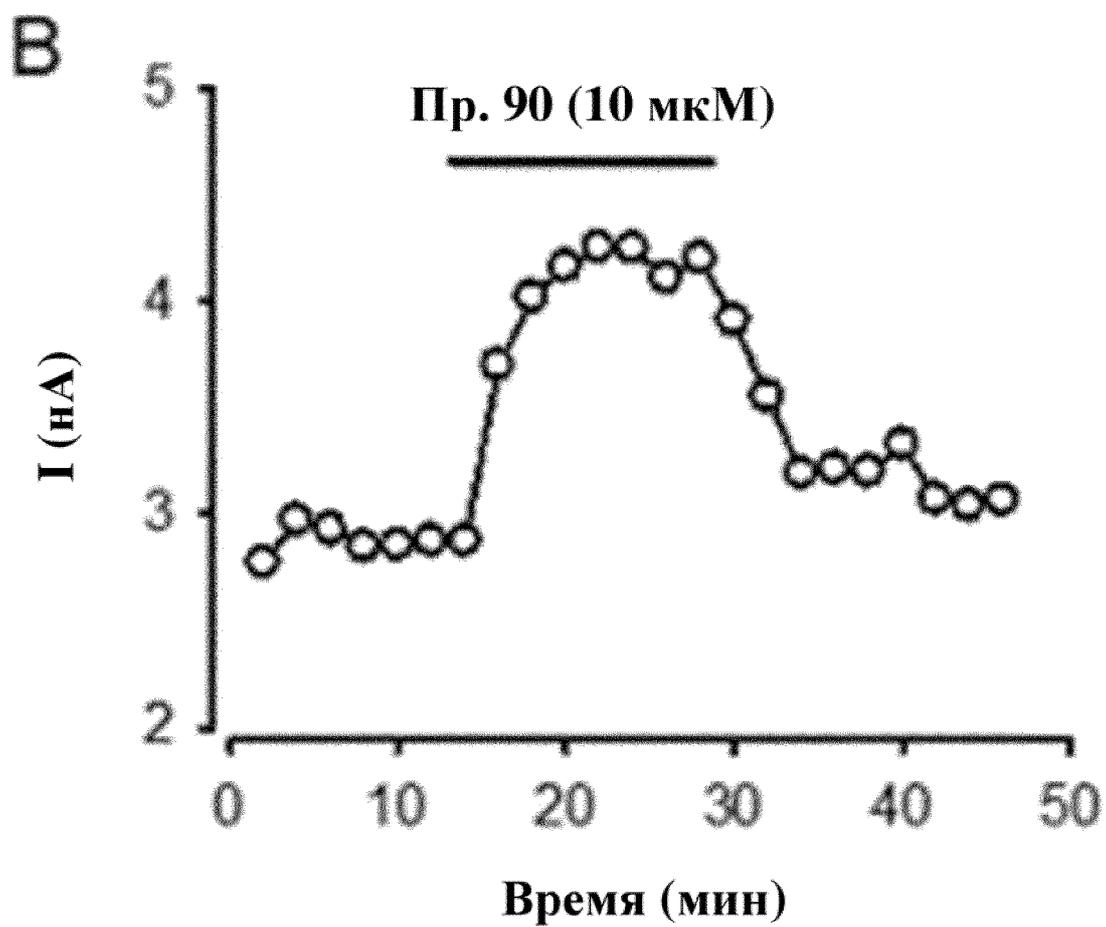
Фигура 1В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

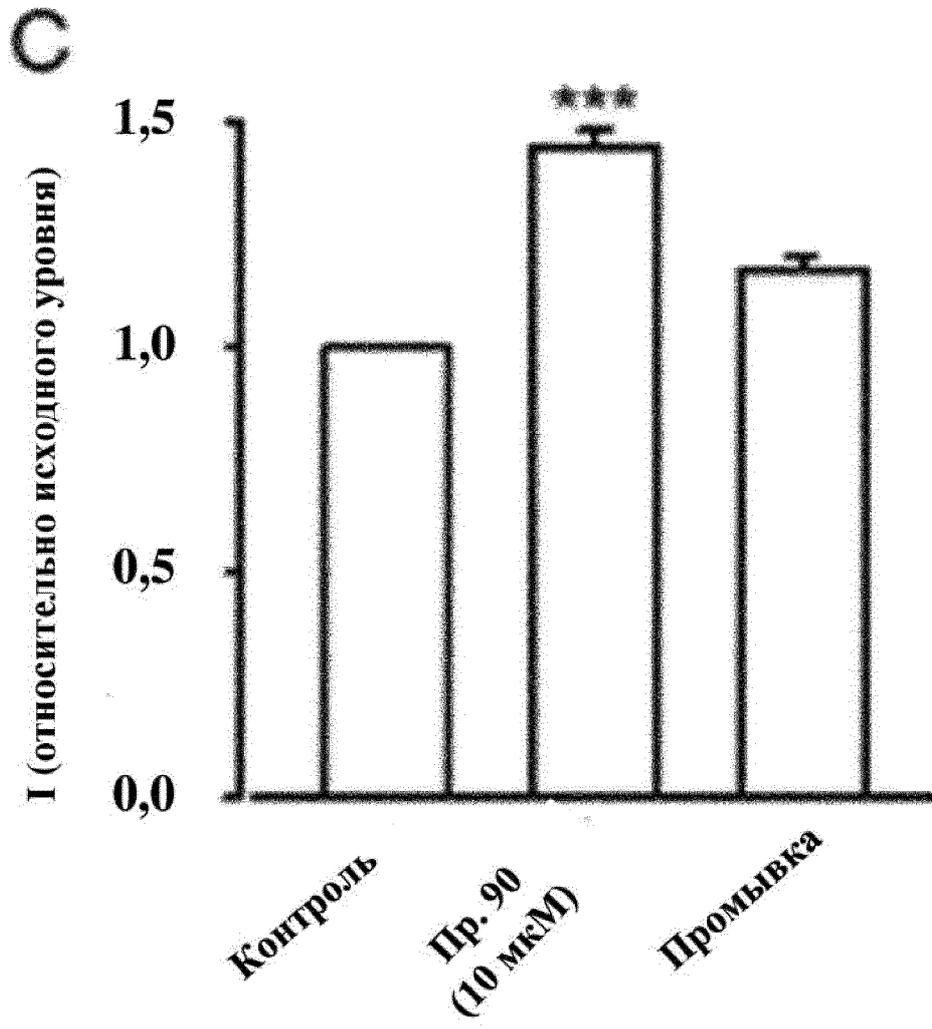
3



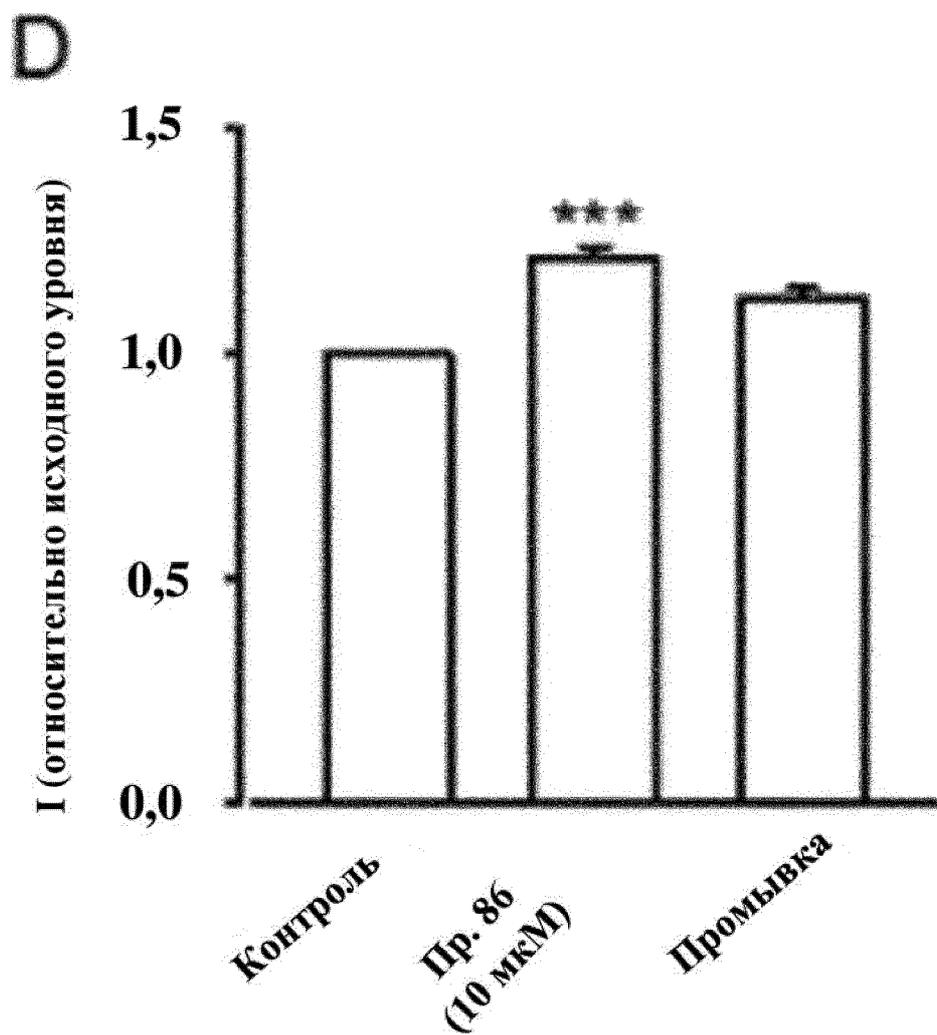
Фигура 2А



Фигура 2В



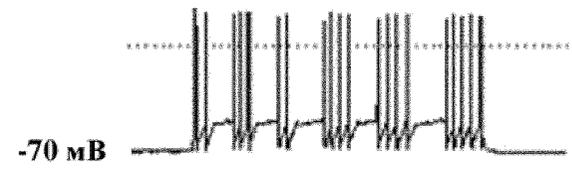
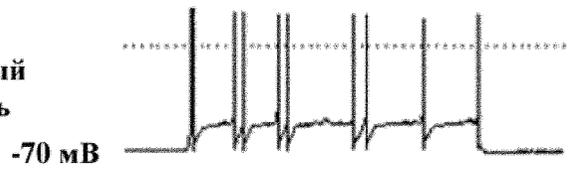
Фигура 2С



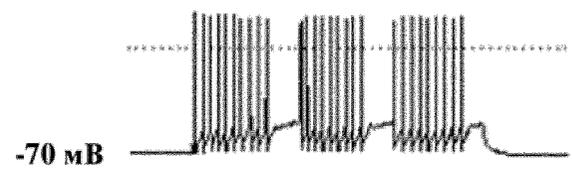
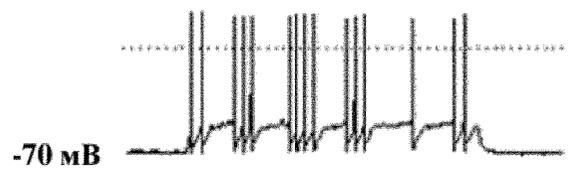
Фигура 2D

**A**

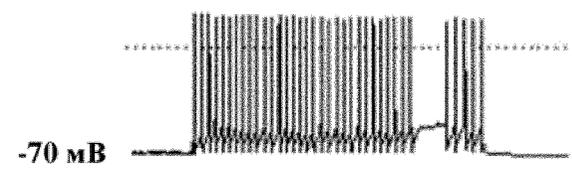
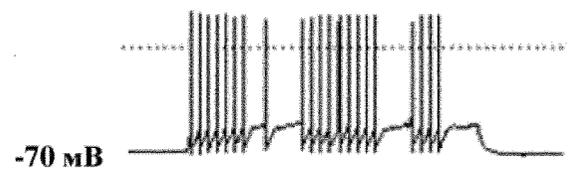
Исходный  
уровень



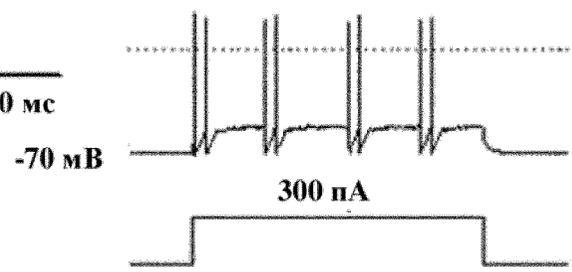
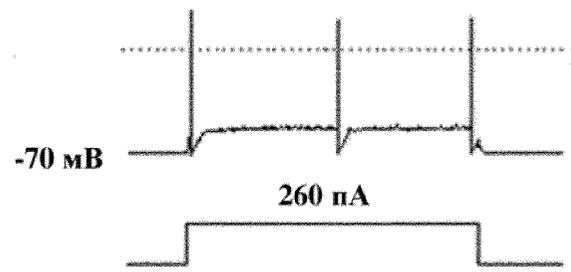
Пр. 90  
(0,3 мкМ)



Пр. 90  
(1 мкМ)



Пр. 90  
(10 мкМ)



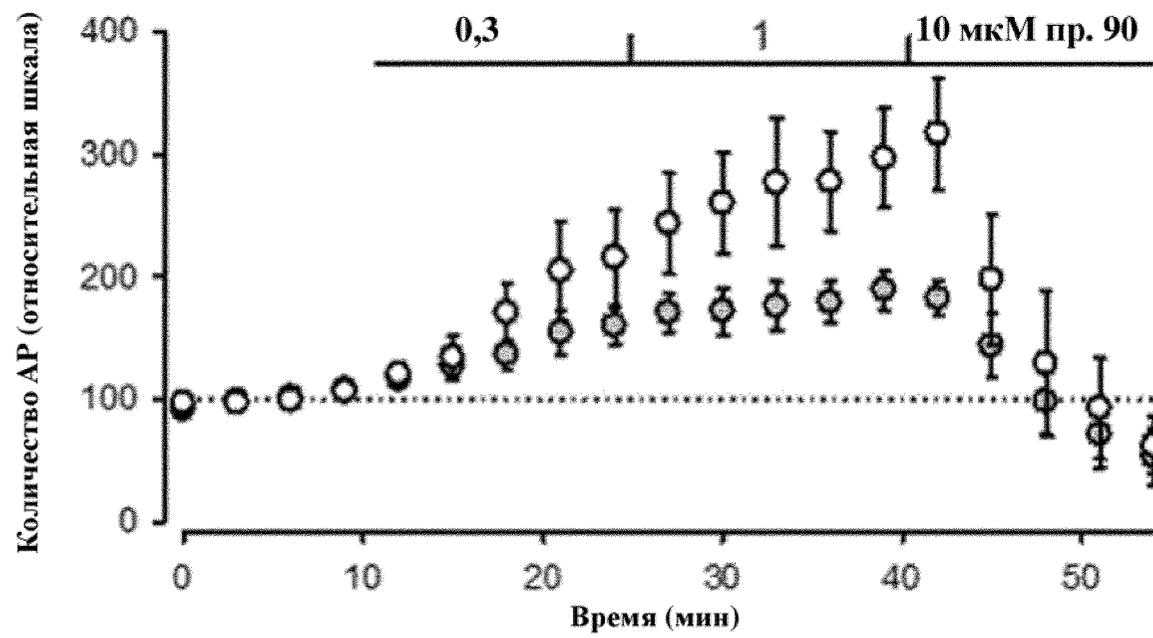
260 пА

300 пА

Фигура 3А

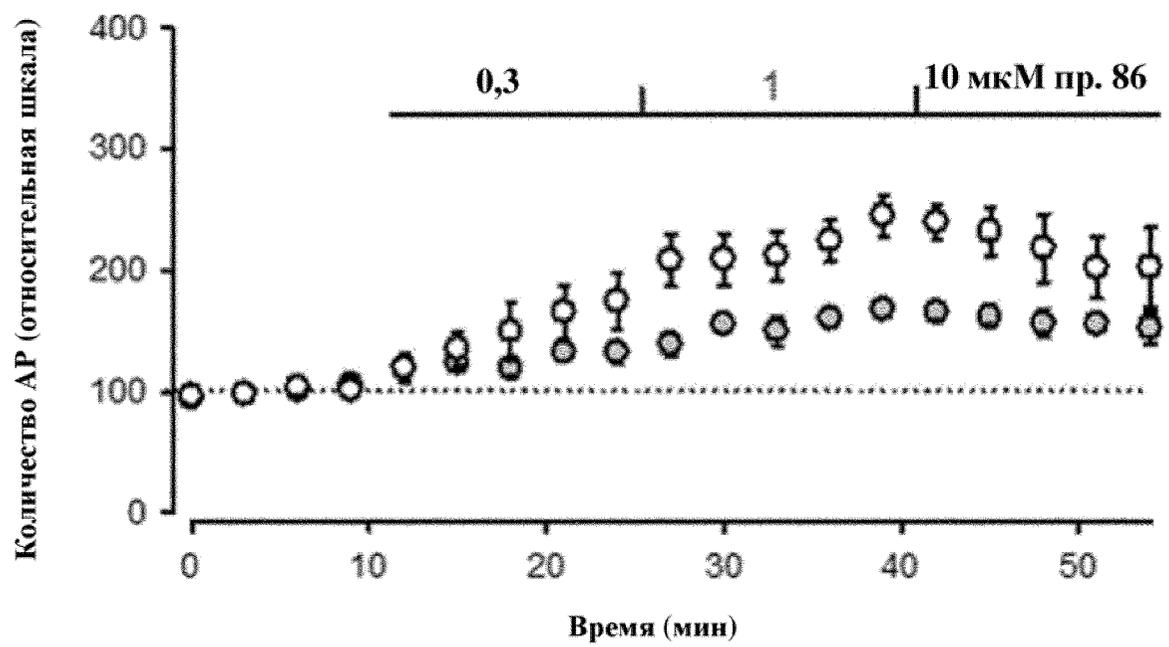
7

В

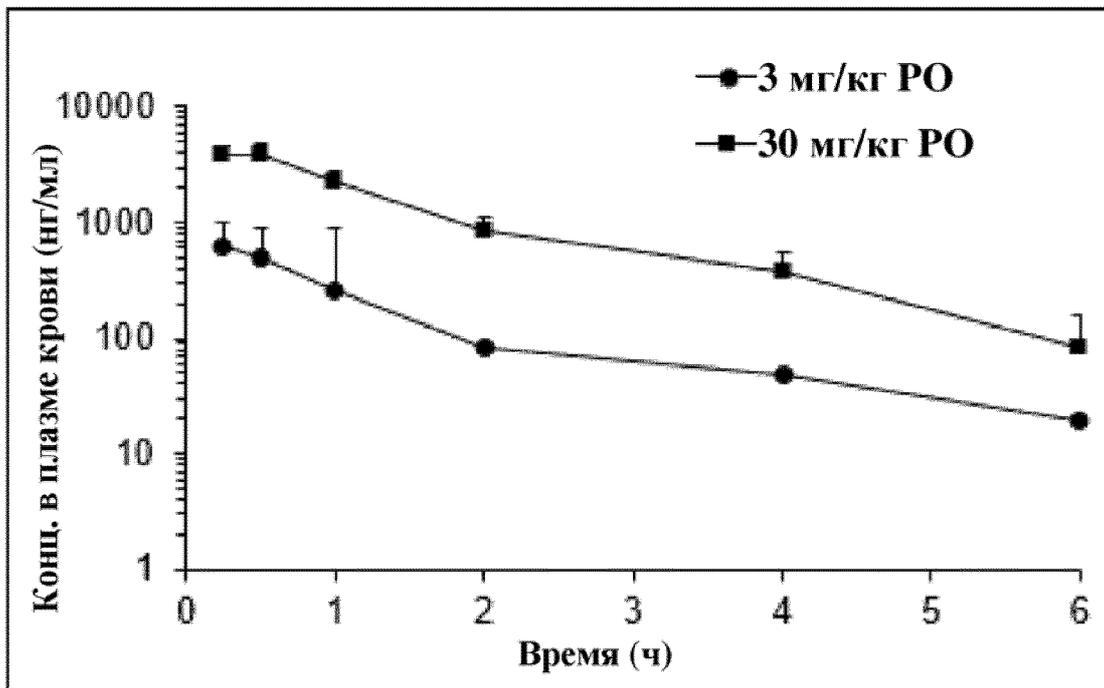


Фигура 3В

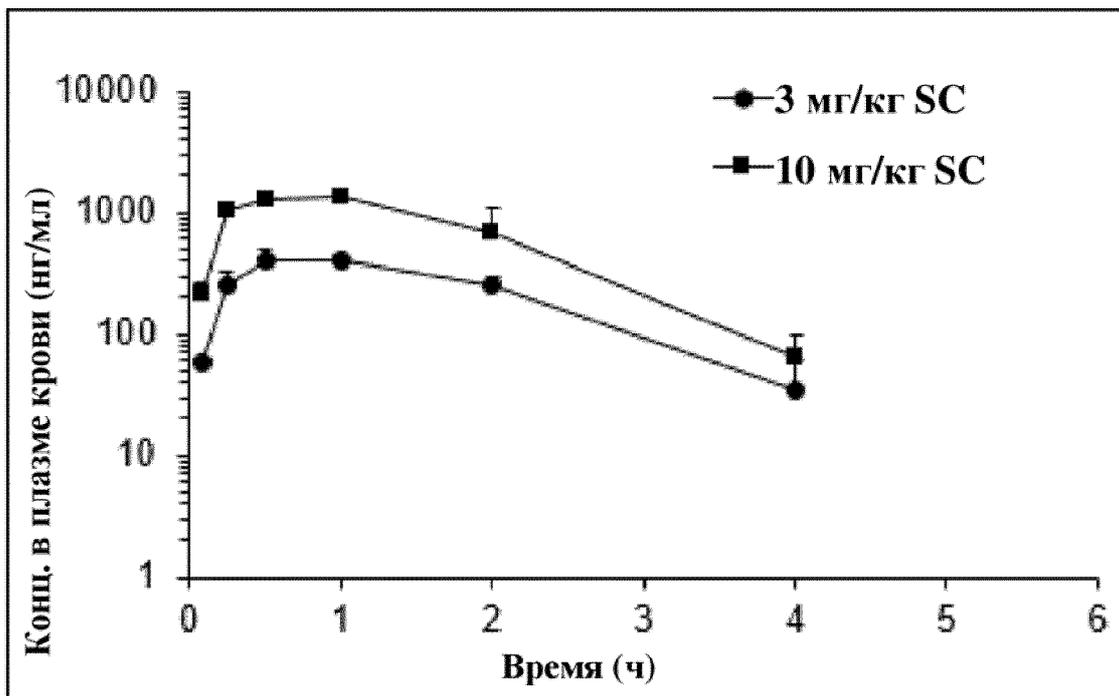
С



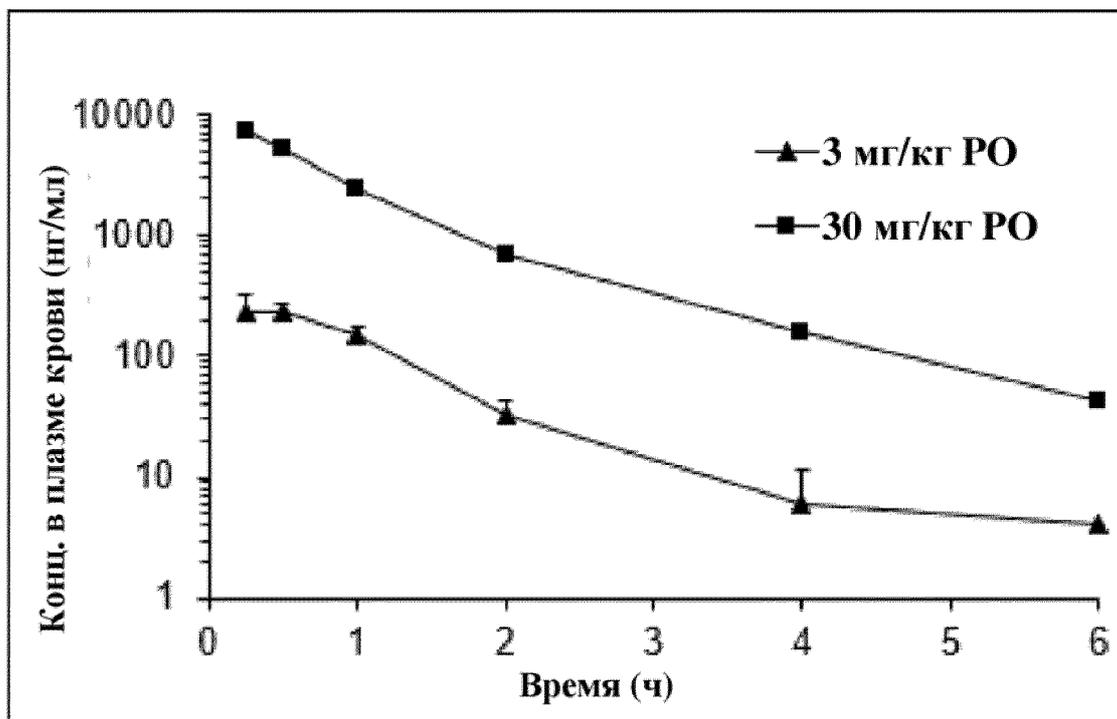
Фигура 3С



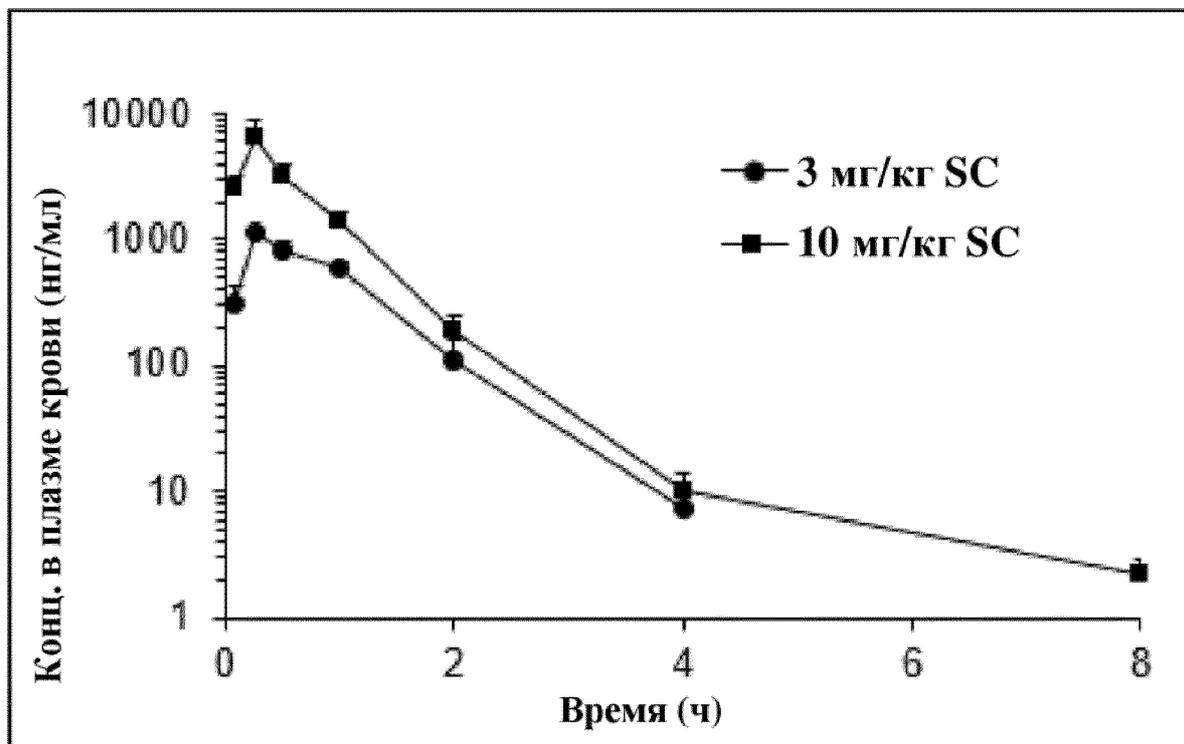
Фигура 4А



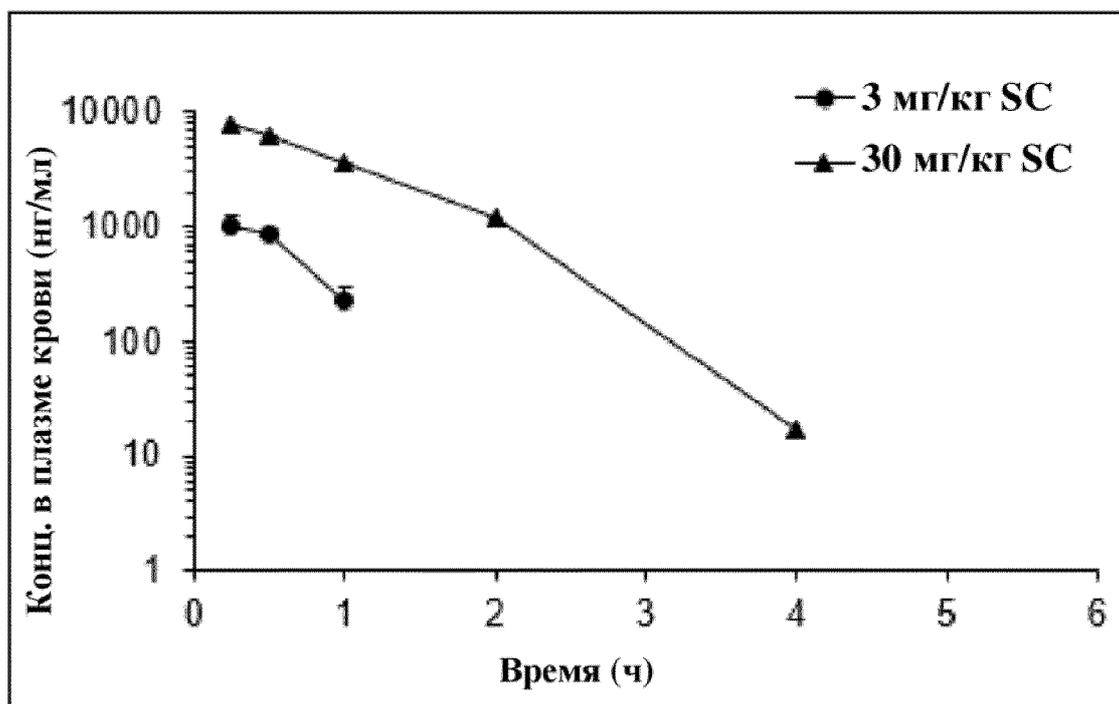
Фигура 4В



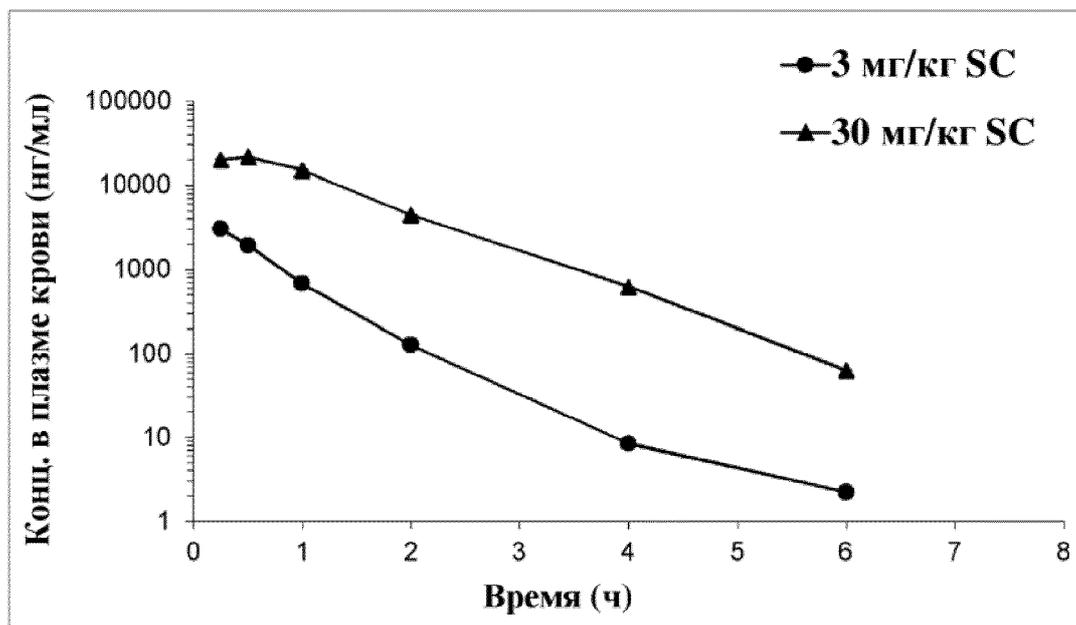
Фигура 5А



Фигура 5В



Фигура 6



Фигура 7