

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390796 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.18(22) Дата подачи заявки
2021.09.03

(51) Int. Cl. C07C 235/38 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 235/42 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ФЕНОЛА

(31) 2020-149973

(32) 2020.09.07

(33) JP

(86) PCT/JP2021/032483

(87) WO 2022/050385 2022.03.10

(71) Заявитель:
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

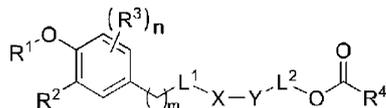
(72) Изобретатель:

Ёсида Кодзо, Китано Хироюки,
Мидзуками Юки (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединение, представленное формулой (2), или его фармацевтически приемлемая соль:



где R¹ представляет собой атом водорода или тому подобное; R² представляет собой метокси группу или тому подобное; R³ представляет собой атом водорода или тому подобное; R⁴ представляет собой необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу или тому подобное; m представляет собой 0, 1 или 2; n представляет собой 0, 1, 2 или 3; L¹ представляет собой -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH- или тому подобное; L² представляет собой одинарную связь или тому подобное; X представляет собой необязательно замещенный фенил или тому подобное; Y представляет собой необязательно замещенный фенил или тому подобное; и X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце.

A1

202390796

202390796

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577008EA/025

ПРОИЗВОДНОЕ ФЕНОЛА

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к производному фенола и его фармацевтически приемлемой соли, применимым в качестве лекарственного средства, и к фармацевтической композиции, содержащей их в качестве активного ингредиента, или к лекарственному средству для лечения дисфагии, которое может улучшить глотательный рефлекс.

Предшествующий уровень техники

[0002] Процесс глотания состоит из пяти фаз: предшествующая фаза распознавания пищи; подготовительная фаза приема пищи в рот и ее пережевывания; ротовая фаза отправления пищи в глотку языком; глоточная фаза, в которой глотательный рефлекс индуцируется стимуляцией пищи, чтобы отправить пищу в пищевод; и пищеводная фаза доставки пищи из пищевода в желудок посредством перистальтических движений. Когда происходит сбой в любом из этих движений, плавное глотание не происходит, что приводит к дисфагии. Нарушения или снижение глотательного рефлекса в глоточной фазе вызываются различными средствами, цереброваскулярными заболеваниями и нейродегенеративными заболеваниями, а также старением (непатентная литература 1 и 2).

[0003] В качестве способов лечения дисфагии проводят обучение глотанию, реабилитацию, хирургическое лечение. Для замедления глотательного рефлекса рекомендуется выбирать пищевые продукты с высокой вязкостью. В реабилитации используется тепловая тактильная стимуляция как метод вызывания глотательного рефлекса, а также растягивание органов, связанных с глотанием, и тренировка глотательного паттерна. Эффективность каждого из вышеперечисленного не была должным образом проверена в ходе рандомизированных контролируемых исследований, и для определения эффективности все еще необходимы дальнейшие исследования. Когда вышеперечисленные методы не дают результата, рассматривается возможность хирургического вмешательства для улучшения функции глотания, но его следует проводить с осторожностью, поскольку оно является инвазивным и может не дать желаемого эффекта. Соответственно, существует потребность в терапевтической методике, которая могла бы четко продемонстрировать эффективность при дисфагии.

[0004] Средства, которые, как сообщается, улучшают глотательный рефлекс, включают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) (непатентная литература 3), цилостазол (непатентная литература 4), ницерголин (непатентная литература 5) и хангекобокуто (непатентная литература 6). Эти средства повышают количество вещества P, высвобождаемого на периферии, и, таким образом, вероятно, вызывают глотательный рефлекс, и, как следствие, ожидается, что они будут эффективны для предотвращения пневмонии, но их эффективность неясна. Таким образом, желательно создание терапевтического средства для лечения дисфагии.

[0005] В то же время, ингредиенты, используемые в качестве добавок, такие как капсаицин, черный перец и ментол, также, как сообщается, улучшают глотательный рефлекс. Они действуют на каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP) и, таким образом, высвобождают вещество P. Среди них капсаицин, как агонист TRPV1, как сообщается, значительно улучшает глотательный рефлекс (непатентная литература 7), и добавки, которые, как ожидается, улучшают эффект на глотание, также есть на рынке. Однако он не получил широкого распространения, поскольку не является фармацевтическим продуктом или по другим причинам.

[0006] Соединения, описанные в патентных литературах 1-5, например, описаны как агонисты TRPV1, но также сообщается, что они обладают потенциальными побочными эффектами, такими как стимулирующие свойства и гипотермия вследствие системного введения (непатентные литературы 8 и 9). Следовательно, желательно создание агониста TRPV1 с превосходной безопасностью.

Список литературы

Патентная литература

[0007] Патентная литература 1: International Publication No. WO 2009/136625

Патентная литература 2: International Publication No. WO 2011/058932

Патентная литература 3: International Publication No. WO 2011/058933

Патентная литература 4: International Publication No. WO 2002/100819

Патентная литература 5: International Publication No. WO 2006/115168

Непатентная литература

[0008] Непатентная литература 1: Nakazawa, H. et al. Chest. 1993, 103, 1636-1637.

Непатентная литература 2: Sekizawa, K. et al. LANCET. 1990, 355, 1228-1229.

Непатентная литература 3: Nakayama, K. et al. Chest. 1998, 113(5), 1425.

Непатентная литература 4: Funahashi, H. et al. Kyusyu Neuropsychiatry. 2012, 58, 14-21.

Непатентная литература 5: Nakashima, T. et al. Medicine. 2011, 90(4), 279-283.

Непатентная литература 6: Iwasaki, K. et al. Phytomedicine. 1999, 6(2), 103-106.

Непатентная литература 7: Ebihara, T. et al. LANCET. 1993, 341, 432.

Непатентная литература 8: Fosgerau, K. et al. BMC Cardiovascular Disorders. 2010, 10, 51.

Непатентная литература 9: Caterina, M. et al. Nature. 1997, 389, 816-824.

Раскрытие изобретения

Техническая задача

[0009] Целью настоящего изобретения является получение соединения, которое можно использовать в качестве лекарственного средства для лечения дисфагии, улучшающего глотательный рефлекс и обладающего высокой безопасностью.

Решение задачи

[0010] В результате тщательных исследований авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой (1), обладает TRPV1-

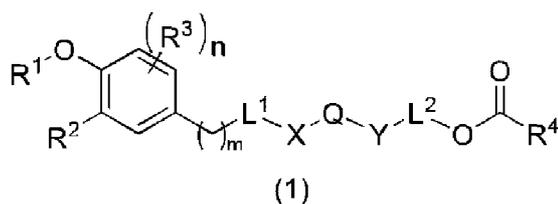
агонистическими свойствами и проявляет улучшающий эффект при дисфагии, а также обладает свойствами локально-стабильного соединения, тем самым завершив настоящее изобретение. В соответствии с настоящим изобретением получают производное фенола, представленное следующей формулой (1) (далее также называемое «соединение по настоящему изобретению»).

[0011] То есть настоящее раскрытие выглядит следующим образом.

[0012] (Пункт 1)

Соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль:

[Химическая формула 1]



где

R^1 представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу или необязательно замещенную C_{6-10} арилкарбонильную группу;

R^2 представляет собой метоксигруппу, гидроксильную группу или атом водорода;

R^3 представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкоксигруппу, необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу или формильную группу;

R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкинильную группу, необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую оксигруппу, необязательно замещенную C_{6-10} арилоксигруппу или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NH-C(=S)-$, $-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$, $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ или $-O-C(=O)-NH-$;

Q представляет собой одинарную связь, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^5-$ или $-CR^6R^7-$;

L^2 представляет собой одинарную связь или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу;

X представляет собой необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу;

Y представляет собой необязательно замещенную C₆₋₁₀ арильную группу, необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C₃₋₇ алициклическую группу или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу; и

R⁵, R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенную C₃₋₆ алициклическую группу или необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу.

(Пункт 2)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1,

где L¹ представляет собой -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-C(=O)-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-, -NH-C(=O)-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -NH-C(=O)-O- или -O-C(=O)-NH-.

(Пункт 3)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1 или 2,

где Q представляет собой простую связь.

(Пункт 4)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-3,

где X представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную 6-членную гетероарильную группу.

(Пункт 5)

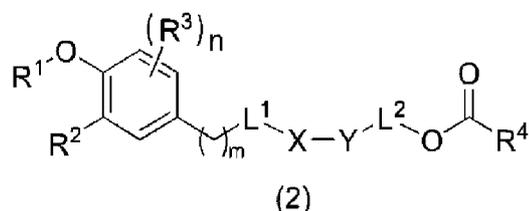
Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4,

где Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенную 5-членную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C₃₋₇ алициклическую группу или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу.

(Пункт 6)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, представленное формулой (2):

[Химическая формула 2]



где

R¹ представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкильную группу (C₁₋₆ алкильная группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, карбоксильной группы и -NR¹¹R¹²), необязательно замещенную C₁₋₆

алкилкарбонильную группу или необязательно замещенную C_{6-10} арилкарбонильную группу;

R^2 представляет собой метоксигруппу, гидроксильную группу или атом водорода;

R^3 представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкоксигруппу, необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу или формильную группу;

R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкинильную группу, необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую оксигруппу, необязательно замещенную C_{6-10} арилоксигруппу или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу;

когда R^4 представляет собой необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу, атом углерода в неарильном гетероцикле связан с карбонильной группой;

R^{11} представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-3} алкильную группу, формильную группу, необязательно замещенную C_{1-3} алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкоксикарбонильную группу или необязательно замещенную C_{6-10} арилкарбонильную группу;

R^{12} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C_{1-3} алкильную группу;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=S)-$, $-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$, $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ или $-O-C(=O)-NH-$;

L^2 представляет собой одинарную связь или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу;

X представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную 6-членную гетероарильную группу;

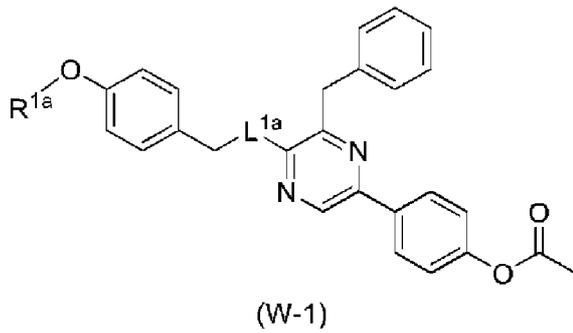
Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенную 5-членную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу; и

X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце,

при условии, что следующие соединения исключены:

1) соединение, представленное формулой (W-1):

[Химическая формула 3]



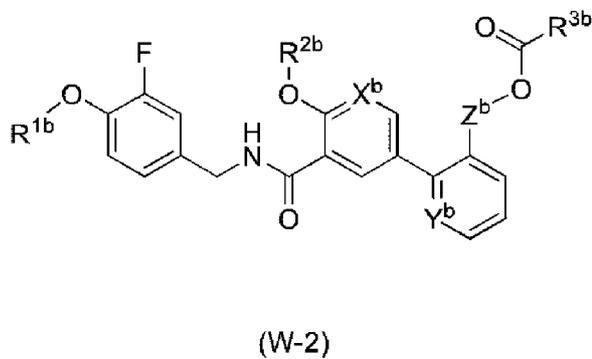
где

R^{1a} представляет собой атом водорода или ацетильную группу; и

L^{1a} представляет собой $-C(=O)-NH-$ или $-SO_2-NH-$;

2) соединение, представленное формулой (W-2):

[Химическая формула 4]

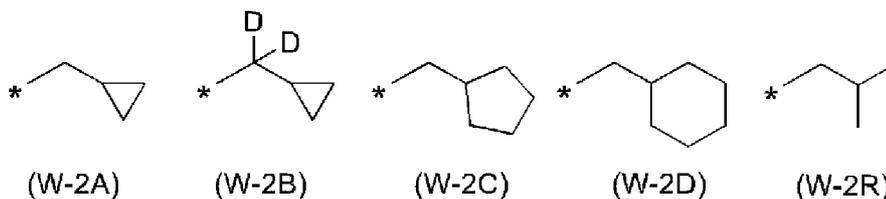


где

R^{1b} представляет собой метильную группу или $-CD_3$;

R^{2b} представляет собой следующую формулу (W-2A), (W-2B), (W-2C), (W-2D) или (W-2R):

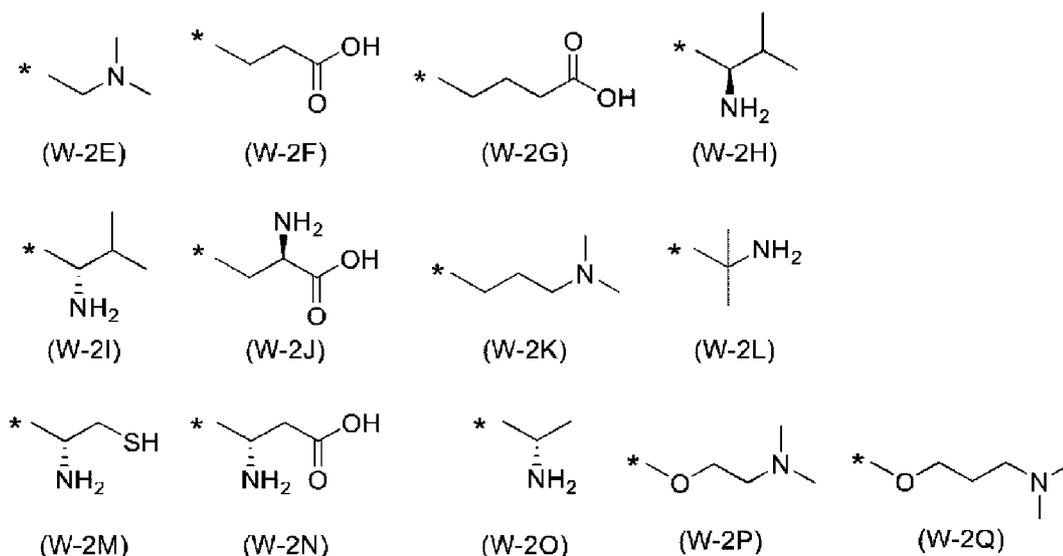
[Химическая формула 5]



где * представляет собой положение связи с O;

R^{3b} представляет собой следующую формулу (W-2E), (W-2F), (W-2G), (W-2H), (W-2I), (W-2J), (W-2K), (W-2L), (W-2M), (W-2N), (W-2O), (W-2P) или (W-2Q):

[Химическая формула 6]



где * представляет собой положение связи с C=O;

X^b представляет собой CH или N;

Y^b представляет собой CH или N; и

Z^b представляет собой -CH₂- или -CHD-;

3) 4'-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил ацетат;

4) 2'-(2-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино}-2-оксоэтил)-4,4',5,5'-тетраметокси[1,1'-бифенил]-2-ил ацетат;

5) (2'-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил}-4,4',5,5'-тетраметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)метил бензоат;

6) 6-[4-метокси-2-(2-{4-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]фенил}ацетида)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил 2,2-диметилпропаноат;

7) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил ацетат;

8) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил бензоат;

9) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 4-хлорбензоат;

10) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 2-хлорбензоат;

11) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 3-нитробензоат; и

12) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 2,4-дихлорбензоат.

(Пункт 7)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-6, где R³ представляет собой атом водорода.

(Пункт 8)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где m имеет значение 1 или 2.

(Пункт 9)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-8, где m имеет значение 1.

(Пункт 10)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где R^1 представляет собой атом водорода.

(Пункт 11)

10, Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-

где R^2 представляет собой метоксигруппу.

(Пункт 12)

11, Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-

где L^1 представляет собой $-NH-C(=O)-$ или $-C(=O)-NH-$.

(Пункт 13)

12, Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-

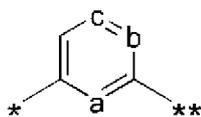
где L^2 представляет собой простую связь.

(Пункт 14)

13, Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-

где X представляет собой следующую формулу (A):

[Химическая формула 7]



(A)

где * представляет собой положение связи с L^1 и ** представляет собой положение связи с Q или Y;

a представляет собой CR^8 или N;

b представляет собой CR^9 или N;

c представляет собой CR^{10} или N; и

R^8 , R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу или необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу.

(Пункт 15)

14, Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-

где X представляет собой формулу (A); и

где (1) когда a представляет собой N, b представляет собой CR^9 и c представляет собой CR^{10} , (2) когда b представляет собой N, a представляет собой CR^8 и c представляет собой CR^{10} , и (3) когда c представляет собой N, a представляет собой CR^8 и b представляет

собой CR⁹.

(Пункт 16)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14,

где X представляет собой формулу (A); и

где с представляет собой CR¹⁰, и (1) когда а представляет собой N, b представляет собой CR⁹, и (2) когда b представляет собой N, а представляет собой CR⁸.

(Пункт 17)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14,

где X представляет собой формулу (A); и

где с представляет собой СН, и (1) когда а представляет собой N, b представляет собой СН, и (2) когда b представляет собой N, а представляет собой СН.

(Пункт 18)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14,

где X представляет собой формулу (A); и

где а, b, и с представляют собой СН.

(Пункт 19)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-18,

где Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенную 6-членную гетероарильную группу или необязательно замещенную C₃₋₇ алициклическую группу.

(Пункт 20)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-19,

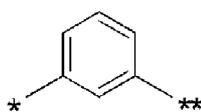
где Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную циклогексильную группу.

(Пункт 21)

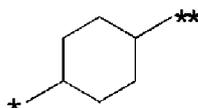
Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-20,

где Y представляет собой следующую формулу (B) или (C):

[Химическая формула 8]



(B)



(C)

где * представляет собой положение связи с X или Q и ** представляет собой

положение связи с L^2 или атомом кислорода.

(Пункт 22)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-21,

где R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкинильную группу или необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу.

(Пункт 23)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-22,

где R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу или необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу.

(Пункт 24)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-23,

где R^4 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, C_{3-7} алициклическую группу или C_{6-10} арильную группу (C_{1-6} алкильная группа, C_{3-7} алициклическая группа и C_{6-10} арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-7} алициклической группы, C_{6-10} арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы).

(Пункт 25)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-24,

где R^4 представляет собой метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу, циклогексилметильную группу, фенильную группу или бензильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа, циклогексилметильная группа, фенильная группа и бензильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C_{1-6} алкильной группы).

(Пункт 26)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-25,

где R^4 представляет собой метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу или фенильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа и фенильная группа

необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C₁₋₆ алкильной группы).

(Пункт 27)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из следующих соединений:

3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]пиридин-2-ил}фенил метилпропаноат (Пример 1); 2-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил циклогексанкарбоксилат (Пример 2);

3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино][1,1'-бифенил]-4-ил бензоат (Пример 3);

3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино][1,1'-бифенил]-4-ил метилпропаноат (Пример 4); 2-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил циклогексилацетат (Пример 5);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил феноксиацетат (Пример 6);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил дифторфенилацетат (Пример 7); (3,5-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил фторфенилацетат (Пример 8); (4-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил метилфенилацетат (Пример 9); (3-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил хлорфенилацетат (Пример 10); (2-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил (окса-4-ил)ацетат (Пример 11);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил ацетат (Пример 12);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил (тиофен-2-ил)ацетат (Пример 13);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил (4-хлорфенил)ацетат (Пример 14);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил (2-фторфенил)ацетат (Пример 15);

3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино][1,1'-бифенил]-3-ил пропаноат (Пример 16);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]фенил}циклогексил метилпропаноат (Пример 17); 2-

- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил фенилацетат
(Пример 18);
- 2'-фтор-5'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил 2-
метилпропаноат (Пример 19);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил 2-
метилпропаноат (Пример 20);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]-2'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил 2-
метилпропаноат (Пример 21);
- 4'-фтор-3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил 2-
метилпропаноат (Пример 22);
- 2'-фтор-3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил 2-
метилпропаноат (Пример 23);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил 2-
метилпропаноат (Пример 24);
- 3-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-4-ил}фенил 2-
метилпропаноат (Пример 25);
- 3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил 2-
метилпропаноат (Пример 26);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил (4-
метилфенил)ацетат (Пример 27);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил (2-
фторфенил)ацетат (Пример 28);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил (окса-4-ил)ацетат
(Пример 29);
- 3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил
циклогексилацетат (Пример 30);
- 3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил
циклогексилацетат (Пример 31);
- 3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил
циклогексилацетат (Пример 32);
- 3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил
циклогексанкарбоксилат гидрохлорид (Пример 33);
- 3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил
циклогексанкарбоксилат (Пример 34);
- цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил
фенилацетат (Пример 35);
- транс-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил
фенилацетат (Пример 36);
- транс-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил
циклогексанкарбоксилат (Пример 37);

транс-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил ацетат (Пример 38);

4-(2-{3-[(цис)-4-(ацетилокси)циклогексил]анилино}-2-оксоэтил)-2-метоксифенил ацетат (Пример 39);

4-(2-{3-[(транс)-4-(ацетилокси)циклогексил]анилино}-2-оксоэтил)-2-метоксифенил ацетат (Пример 40);

цис-4-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}циклогексил ацетат (Пример 41);

цис-4-(3-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}фенил)циклогексил ацетат (Пример 42);

4-[2-({2-[(цис)-4-(ацетилокси)циклогексил]пиридин-4-ил}амино)-2-оксоэтил]-2-метоксифенил ацетат (Пример 43);

3'-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}[1,1'-бифенил]-3-ил 2-метилпропаноат (Пример 44);

3'-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}[1,1'-бифенил]-3-ил циклогексилацетат (Пример 45);

3-(4-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}пиридин-2-ил)фенил 2-метилпропаноат (Пример 46);

3-(6-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}пиридин-2-ил)фенил 2-метилпропаноат (Пример 47);

транс-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил 2-метилпропаноат (Пример 48); и

3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноат гидрохлорид (Пример 49).

(Пункт 28)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из следующих соединений:

3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноат (Пример 1);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил циклогексанкарбоксилат (Пример 2);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил (3-метилфенил)ацетат (Пример 9);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил (2-хлорфенил)ацетат (Пример 10);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил ацетат (Пример 12);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил (2-фторфенил)ацетат (Пример 15);

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]фенил}циклогексил 2-

метилпропаноат (Пример 17);

2'-фтор-5'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил метилпропаноат (Пример 19);

3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо][1,1'-бифенил]-3-ил метилпропаноат (Пример 24);

3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил метилпропаноат (Пример 26);

3-(4-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}пиридин-2-ил)фенил метилпропаноат (Пример 46); и

3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил метилпропаноат гидрохлорид (Пример 49).

(Пункт 29)

Лекарственное средство, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-28 в качестве активного ингредиента.

(Пункт 30)

Лекарственное средство для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1, причем лекарственное средство включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-28 в качестве активного ингредиента.

(Пункт 31)

Лекарственное средство для лечения или профилактики по пункту 30, где расстройство или заболевание, в которое вовлечен TRPV1, представляет собой дисфагию.

(Пункт 32)

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-28.

(Пункт 33)

Фармацевтическая композиция по пункту 32, где композиция предназначена для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

(Пункт 34)

Фармацевтическая композиция по пункту 32, где композиция предназначена для лечения или профилактики дисфагии.

(Пункт 35)

Способ лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-28 пациенту, нуждающемуся в этом.

(Пункт 36)

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-28 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

(Пункт 37)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-28, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для применения в лечении или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

(Пункт 38)

Фармацевтическая композиция, полученная путем объединения соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-28 и одного или нескольких других средств.

(Пункт 39)

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-28, предназначенная для применения в комбинации с одним или несколькими другими средствами для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

[0013] В настоящем раскрытии предполагается, что в дополнение к явно указанным комбинациям одна или несколько из вышеуказанных характеристик могут быть обеспечены в дополнительных комбинациях. Дополнительные варианты осуществления и преимущества настоящего изобретения будут понятны специалистам в данной области после прочтения и понимания нижеследующего подробного описания, в необходимой мере.

Полезные эффекты изобретения

[0014] Поскольку соединение по настоящему изобретению проявляет TRPV1-агонистические свойства, его можно использовать в качестве лекарственного средства для лечения дисфагии, вызванной средствами, дисфагии в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, и дисфагии, при которой глотательный рефлекс снижен из-за различных причин, таких как цереброваскулярные заболевания и старение.

Краткое описание чертежей

[0015] [Фигура 1] На фиг. 1 показан эффект улучшения глотания в модели дисфагии, вызванной галоперидолом у крыс, в экспериментальном примере 2. Вертикальная ось представляет количество глотаний (количество раз) и показано как среднее значение \pm стандартная ошибка. Горизонтальная ось представляет название группы (средство лечения).

Описание вариантов осуществления

[0016] Далее настоящее изобретение будет описано более подробно. Следует понимать, что по всему настоящему описанию выражения в форме единственного числа охватывают также понятие их формы во множественном числе, если не указано иное. Соответственно, следует понимать, что формы единственного числа охватывают также понятие формы множественного числа, если не указано иное. Кроме того, следует понимать, что используемые в настоящем документе термины следует использовать в том

смысле, в каком они обычно используются в данной области, если не указано иное. Соответственно, если не указано иное, все технические термины и научные и технологические термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистами в области, к которой относится настоящее изобретение. В случае противоречия настоящее описание (включая определения) имеет преимущественную силу.

[0017] Количество заместителей в группах, определяемых как «необязательно замещенная» или «замещенная», особо не ограничено, если они могут быть замещены. Кроме того, за исключением особых указаний, описание каждой группы применимо к случаям, когда группа является частью другой группы или ее заместителем.

[0018] Заместитель в «необязательно замещенной» может быть выбран из группы заместителей α , состоящей из нижеследующих, и замещение может происходить с одним-пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными. Хотя тип заместителя особо не ограничен, когда атом, с которым связан заместитель, представляет собой атом кислорода, атом азота или атом серы, заместитель ограничен теми, в которых связывающий атом представляет собой атом углерода из числа нижеперечисленных заместителей.

Группа заместителей α представляет собой группу, состоящую из нижеследующих:

- 1) атом галогена;
- 2) гидроксильная группа;
- 3) карбоксильная группа;
- 4) цианогруппа;
- 5) C₁₋₆ алкильная группа;
- 6) C₂₋₆ алкенильная группа;
- 7) C₂₋₆ алкинильная группа;
- 8) C₁₋₆ алкоксигруппа;
- 9) C₁₋₆ алкилтиогруппа;
- 10) C₁₋₆ алкилкарбонильная группа;
- 11) C₁₋₆ алкилсульфонильная группа;

(при условии, что каждый заместитель 5) - 11) необязательно замещен одним - пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы заместителей β)

- 12) C₃₋₁₀ алициклическая группа;
- 13) C₃₋₁₀ алициклическая оксигруппа;
- 14) C₆₋₁₀ арилоксигруппа;
- 15) 5-членная или 6-членная гетероарилоксигруппа;
- 16) 4-10-членная неарильная гетероциклическая оксигруппа;
- 17) C₃₋₁₀ алициклическая тиогруппа;
- 18) C₆₋₁₀ арилтиогруппа;
- 19) 5-членная или 6-членная гетероарилтиогруппа;

- 20) 4-10-членная неарильная гетероциклическая тиогруппа;
 - 21) C₆₋₁₀ арильная группа;
 - 22) 5-членная или 6-членная гетероарильная группа;
 - 23) 4-10-членная неарильная гетероциклическая группа;
 - 24) C₃₋₁₀ алициклическая карбонильная группа;
 - 25) C₆₋₁₀ арилкарбонильная группа;
 - 26) 5-членная или 6-членная гетероарилкарбонильная группа;
 - 27) 4-10-членная неарильная гетероциклическая карбонильная группа;
 - 28) C₃₋₁₀ алициклическая сульфонильная группа;
 - 29) C₆₋₁₀ арилсульфонильная группа;
 - 30) 5-членная или 6-членная гетероарилсульфонильная группа;
 - 31) 4-10-членная неарильная гетероциклическая сульфонильная группа;
- (при условии, что каждый заместитель 12) - 31) необязательно замещен одним - пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из C₁₋₆ алкильной группы и группы заместителей β)

- 32) -NR¹⁶R¹⁷;
- 33) -SO₂-NR^{10b}R^{11b};
- 34) -NR^{10c}-C(=O)R^{11c};
- 35) -NR^{10d}-C(=O)OR^{11d};
- 36) -NR^{12a}-C(=O)NR^{10e}R^{11e};
- 37) -NR^{10f}-C(=S)R^{11f};
- 38) -NR^{10g}-C(=S)OR^{11g};
- 39) -NR^{12b}-C(=S)NR^{10h}R^{11h};
- 40) -NR¹⁰ⁱ-SO₂-R¹¹ⁱ;
- 41) -NR^{12c}-SO₂-NR^{10j}R^{11j};
- 42) -C(=O)OR^{10k};
- 43) -C(=O)NR^{10l}R^{11k};
- 44) -C(=O)NR^{10m}OR^{11l};
- 45) -C(=O)NR^{12d}-NR¹⁰ⁿR^{11m};
- 46) -C(=S)OR^{10o};
- 47) -C(=S)NR^{10p}R¹¹ⁿ;
- 48) -C(=S)NR^{10q}OR^{11o};
- 49) -C(=S)NR^{12e}-NR^{10r}R^{11p};
- 50) -C(=NR^{13a})R^{10s};
- 51) -C(=NR^{13b})CHO;
- 52) -C(=NR^{13c})NR^{10t}R^{11q};
- 53) -C(=NR^{13d})NR^{12f}-NR^{10u}R^{11r};
- 54) -NR^{17c}-C(=NR^{13k})R^{17d};
- 55) -NR^{12g}-C(=NR^{13e})-NR^{10v}R^{11s};
- 56) -NR¹⁴-C(=NR^{13f})NR^{12h}-NR^{10w}R^{11t};

- 57) $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10x}$;
 58) $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{10y}$;
 59) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{10z1}\text{R}^{11u}$;
 60) $-\text{NR}^{12i}-\text{NR}^{10z2}\text{R}^{11v}$;
 61) $-\text{NR}^{10z3}\text{OR}^{11w}$;
 62) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13a})\text{R}^{10s}$;
 63) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13b})\text{CHO}$;
 64) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13c})\text{NR}^{10t}\text{R}^{11q}$;
 65) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13d})\text{NR}^{12f}-\text{NR}^{10u}\text{R}^{11r}$; и
 66) $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$,

группа заместителей β представляет собой группу, состоящую из нижеследующих:

- 1) атом галогена;
 - 2) гидроксильная группа;
 - 3) карбоксильная группа;
 - 4) цианогруппа;
 - 5) C_{3-10} алициклическая группа;
 - 6) C_{1-6} алкоксигруппа;
 - 7) C_{3-10} алициклическая оксигруппа;
 - 8) C_{1-6} алкилтиогруппа;
 - 9) 5-членная или 6-членная гетероарилтиогруппа;
 - 10) C_{6-10} арильная группа;
 - 11) 5-членная или 6-членная гетероарильная группа;
 - 12) 4-10-членная неарильная гетероциклическая группа;
 - 13) C_{1-6} алкилкарбонильная группа;
 - 14) C_{3-10} алициклическая карбонильная группа;
 - 15) C_{6-10} арилкарбонильная группа;
 - 16) 5-членная или 6-членная гетероарилкарбонильная группа;
 - 17) 4-10-членная неарильная гетероциклическая карбонильная группа;
 - 18) $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$;
 - 19) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15b}\text{R}^{16b}$;
 - 20) $-\text{NR}^{15c}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16c}$;
 - 21) $-\text{NR}^{17a}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15d}\text{R}^{16d}$;
 - 22) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15e}\text{R}^{16e}$;
 - 23) $-\text{C}(=\text{NR}^{13g})\text{R}^{15f}$;
 - 24) $-\text{C}(=\text{NR}^{13h})\text{NR}^{15g}\text{R}^{16f}$;
 - 25) $-\text{NR}^{16g}-\text{C}(=\text{NR}^{13i})\text{R}^{15h}$;
 - 26) $-\text{NR}^{17b}-\text{C}(=\text{NR}^{13j})-\text{NR}^{15i}\text{R}^{16h}$;
 - 27) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13g})\text{R}^{15f}$; и
 28) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13h})\text{NR}^{15g}\text{R}^{16f}$
- (при условии, что каждый заместитель 5) - 17) в группе заместителей β

необязательно замещен одним - пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, карбоксильной группы и $-NR^{18a}R^{18b}$),

R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{13e} , R^{13f} , R^{13g} , R^{13h} , R^{13i} , R^{13j} и R^{13k} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу,

R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , R^{10j} , R^{10k} , R^{10l} , R^{10m} , R^{10n} , R^{10o} , R^{10p} , R^{10q} , R^{10r} , R^{10s} , R^{10t} , R^{10u} , R^{10v} , R^{10w} , R^{10x} , R^{10y} , R^{10z1} , R^{10z2} , R^{10z3} , R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} , R^{11f} , R^{11g} , R^{11h} , R^{11i} , R^{11j} , R^{11k} , R^{11l} , R^{11m} , R^{11n} , R^{11o} , R^{11p} , R^{11q} , R^{11r} , R^{11s} , R^{11t} , R^{11u} , R^{11v} , R^{11w} , R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} , R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} , R^{15g} , R^{15h} , R^{15i} , R^{16a} , R^{16b} , R^{16c} , R^{16d} , R^{16e} , R^{16f} , R^{16g} , R^{16h} , R^{17a} , R^{17b} , R^{17c} и R^{17d} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, цианогруппы, C_{1-6} алкоксигруппы и $-NR^{18a}R^{18b}$), и

R^{18a} и R^{18b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу.

[0019] Предпочтительные примеры заместителя в «необязательно замещенной» включают нижеследующие заместители.

Группа заместителей α предпочтительно представляет собой группу, состоящую из нижеследующих:

- 1) атом галогена;
- 2) гидроксильная группа;
- 3) карбоксильная группа;
- 4) цианогруппа;
- 5) C_{1-6} алкильная группа;
- 6) C_{1-6} алкоксигруппа;
- 7) C_{1-6} алкилтиогруппа;
- 8) C_{1-6} алкилкарбонильная группа;

(при условии, что каждый заместитель 5) - 8) необязательно замещен одним - пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы заместителей β)

- 9) C_{3-10} алициклическая группа;
- 10) C_{3-10} алициклическая оксигруппа;
- 11) C_{6-10} арилоксигруппа;
- 12) 5-членная или 6-членная гетероарилоксигруппа;
- 13) 4-10-членная неарильная гетероциклическая оксигруппа;
- 14) C_{3-10} алициклическая тиогруппа;
- 15) C_{6-10} арилтиогруппа;
- 16) 5-членная или 6-членная гетероарилтиогруппа;
- 17) 4-10-членная неарильная гетероциклическая тиогруппа;

- 18) C₆₋₁₀ арильная группа;
- 19) 5-членная или 6-членная гетероарильная группа;
- 20) 4-10-членная неарильная гетероциклическая группа;
- 21) C₃₋₁₀ алициклическая карбонильная группа;
- 22) C₆₋₁₀ арилкарбонильная группа;
- 23) 5-членная или 6-членная гетероарилкарбонильная группа;
- 24) 4-10-членная неарильная гетероциклическая карбонильная группа;

(при условии, что каждый заместитель 9) - 24) необязательно замещен одним - пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из C₁₋₆ алкильной группы и группы заместителей β)

- 25) -NR^{10a}R^{11a};
- 26) -SO₂-NR^{10b}R^{11b};
- 27) -NR^{10c}-C(=O)R^{11c};
- 28) -NR^{12a}-C(=O)NR^{10d}R^{11d};
- 29) -NR^{10e}-SO₂-R^{11e};
- 30) -NR^{12b}-SO₂-NR^{10f}R^{11f};
- 31) -C(=O)NR^{10g}R^{11g};
- 32) -C(=NR^{13a})R^{10h};
- 33) -C(=NR^{13b})NR¹⁰ⁱR^{11h};
- 34) -NR^{11f}-C(=NR^{13c})R^{10g};
- 35) -NR^{12c}-C(=NR^{13d})-NR^{10j}R¹¹ⁱ;
- 36) -C(=N-OR^{13a})R^{10h}; и
- 37) -C(=N-OR^{13b})NR¹⁰ⁱR^{11h},

группа заместителей β предпочтительно представляет собой группу, состоящую из нижеследующих:

- 1) атом галогена;
- 2) гидроксильная группа;
- 3) цианогруппа;
- 4) C₃₋₁₀ алициклическая группа;
- 5) C₁₋₆ алкоксигруппа;
- 6) C₁₋₆ алкилтиогруппа;
- 7) 5-членная или 6-членная гетероарилтиогруппа;
- 8) 5-членная или 6-членная гетероарильная группа;
- 9) 4-10-членная неарильная гетероциклическая группа;
- 10) C₁₋₆ алкилкарбонильная группа;
- 11) C₃₋₁₀ алициклическая карбонильная группа;
- 12) C₆₋₁₀ арилкарбонильная группа;
- 13) 5-членная или 6-членная гетероарилкарбонильная группа;
- 14) 4-10-членная неарильная гетероциклическая карбонильная группа;
- 15) -NR^{15a}R^{16a};

- 16) $-\text{NR}^{15b}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16b}$;
- 17) $-\text{NR}^{17a}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15c}\text{R}^{16c}$;
- 18) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15d}\text{R}^{16d}$;
- 19) $-\text{C}(=\text{NR}^{13e})\text{R}^{15e}$;
- 20) $-\text{C}(=\text{NR}^{13f})\text{NR}^{15f}\text{R}^{16e}$;
- 21) $-\text{NR}^{16f}-\text{C}(=\text{NR}^{13g})\text{R}^{15g}$;
- 22) $-\text{NR}^{17b}-\text{C}(=\text{NR}^{13h})-\text{NR}^{15h}\text{R}^{16g}$;
- 23) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13e})\text{R}^{15e}$; и
- 24) $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{13f})\text{NR}^{15f}\text{R}^{16e}$

(при условии, что каждый заместитель 4) - 14) в группе заместителей β необязательно замещен одним - пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, карбоксильной группы и $-\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$),

R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{13e} , R^{13f} , R^{13g} и R^{13h} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу,

R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , R^{10j} , R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} , R^{11f} , R^{11g} , R^{11h} , R^{11i} , R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} , R^{15g} , R^{15h} , R^{16a} , R^{16b} , R^{16c} , R^{16d} , R^{16e} , R^{16f} , R^{16g} , R^{17a} , и R^{17b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, цианогруппы, C_{1-6} алкоксигруппы и $-\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$), и

R^{18a} и R^{18b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу.

[0020] Еще предпочтительные примеры заместителя в «необязательно замещенной» включают нижеследующие заместители.

Группа заместителей α еще предпочтительно представляет собой группу, состоящую из нижеследующих:

- 1) атом галогена;
- 2) гидроксильная группа;
- 3) цианогруппа;
- 4) C_{1-6} алкильная группа;
- 5) C_{1-6} алкоксигруппа;
- 6) C_{1-6} алкилтиогруппа;
- 7) C_{1-6} алкилкарбонильная группа;

(при условии, что каждый заместитель 4) - 7) необязательно замещен одним - пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы заместителей β)

- 8) 5-членная или 6-членная гетероарилоксигруппа;
- 9) 4-10-членная неарильная гетероциклическая оксигруппа;
- 10) 5-членная или 6-членная гетероарилтиогруппа;

11) 4-10-членная неарильная гетероциклическая тиогруппа;

12) C₆₋₁₀ арильная группа;

13) 5-членная или 6-членная гетероарильная группа;

14) 4-10-членная неарильная гетероциклическая группа;

(при условии, что каждый заместитель 4) - 14) необязательно замещен одним - пятью заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из C₁₋₆ алкильной группы и группы заместителей β)

15) -NR^{10a}R^{11a};

16) -NR^{11b}-C(=O)R^{10b};

17) -NR^{12a}-C(=O)NR^{10c}R^{11c};

18) -C(=O)NR^{10d}R^{11d};

19) -C(=NR^{13a})R^{10e};

20) -C(=NR^{13b})NR^{10f}R^{11e};

21) -NR^{11f}-C(=NR^{13c})R^{10g};

22) -NR^{12b}-C(=NR^{13d})-NR^{10h}R^{11g};

23) -C(=N-OR^{13a})R^{10e}; и

24) -C(=N-OR^{13b})NR^{10f}R^{11e};

группа заместителей β еще предпочтительно представляет собой группу, состоящую из нижеследующих:

1) атом галогена;

2) гидроксильная группа;

3) цианогруппа;

4) -NR^{15a}R^{16a};

5) -NR^{15b}-C(=O)R^{16b};

6) -NR^{17a}-C(=O)NR^{15c}R^{16c};

7) -C(=O)NR^{15d}R^{16d};

8) -C(=NR^{13e})R^{15e};

9) -C(=NR^{13f})NR^{15f}R^{16e};

10) -NR^{16f}-C(=NR^{13g})R^{15g};

11) -NR^{17b}-C(=NR^{13h})-NR^{15h}R^{16g};

12) -C(=N-OR^{13e})R^{15e}; и

13) -C(=N-OR^{13f})NR^{15f}R^{16e};

R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g} и R^{13h}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, C₁₋₆ алкильную группу или C₁₋₆ алкоксигруппу,

R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{12a}, R^{12b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f}, R^{15g}, R^{15h}, R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, R^{16d}, R^{16e}, R^{16f}, R^{16g}, R^{17a} и R^{17b},

каждый независимо, представляют собой атом водорода или C₁₋₆ алкильную группу (группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкоксигруппы и -NR^{18a}R^{18b}), и

R^{18a} и R^{18b}, каждый независимо, представляют собой атом водорода или C₁₋₆

алкильную группу.

[0021] Термин «C₁₋₆» означает, что количество атомов углерода составляет 1-6. То же самое относится и к другим числам, и, например, термин «C₁₋₄» означает, что количество атомов углерода составляет 1-4.

[0022] Термин «гетероатом» означает атом кислорода, атом азота, атом серы, или тому подобное.

[0023] Термин «атом галогена» относится к любому атому, отличному от атома углерода и атома водорода, и означает атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода. Среди них атом фтора и атом хлора являются предпочтительными. «Атом галогена» также может называться «галоген».

[0024] Термин «C₁₋₆ алкил» или «C₁₋₆ алкильная группа» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры C₁₋₆ алкильной группы предпочтительно включают "C₁₋₄ алкильную группу" и более предпочтительно включают "C₁₋₃ алкильную группу". Конкретные примеры "C₁₋₃ алкильной группы" включают метил, этил, пропил и 1-метилэтил. Конкретные примеры "C₁₋₄ алкильной группы" включают бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил и 2-метилпропил, в дополнение к указанным выше конкретным примерам "C₁₋₃ алкильной группы". Конкретные примеры "C₁₋₆ алкильной группы" пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, и гексил, в дополнение к указанным выше конкретным примерам "C₁₋₄ алкильной группы".

[0025] Термин "C₂₋₆ алкенил" или "C₂₋₆ алкенильная группа" означает линейную или разветвленную ненасыщенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода, которая содержит одну, или две, или более углерод-углеродных двойных связей. "C₂₋₆ Алкенильную группу" предпочтительно представляет собой "C₂₋₄ алкенильную группу". Конкретные примеры "C₂₋₆ алкенильной группы" включают, но не ограничиваются ими, винильную группу, 1-пропиленильную группу, 2-пропиленильную группу, 1-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-бутенильная группа, 2-метил-1-пропиленильная группа и 2-метил-2-пропиленильную группу.

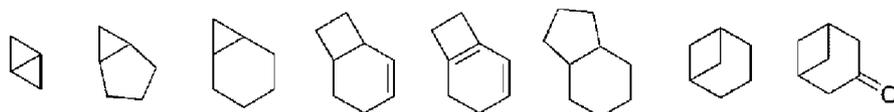
[0026] Термин "C₂₋₆ алкинил" или "C₂₋₆ алкинильная группа" означает линейную или разветвленную ненасыщенную алифатическую углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода, которая имеет одну, или две, или более тройных углерод-углеродных связей. "C₂₋₆ Алкинильная группа" предпочтительно представляет собой "C₂₋₄ алкинильную группу". Конкретные примеры "C₂₋₆ алкинильной группы" включают, но не ограничиваются ими, этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 1-метил-2-пропинильную группу, 3-бутинильную группу, 1-пентинильную группу и 1-гексинильную группу.

[0027] Термин "C₃₋₁₀ алициклическая группа" означает моноциклическую или бициклическую моновалентную неароматическую углеводородную кольцевую группу, имеющую от 3 до 10 атомов углерода, и также охватываются группы, частично имеющие

ненасыщенную связь, частично имеющие сшитую структуру, частично спироциклизованные и имеющие одну, или две, или более карбонильных структур. "Алициклическая группа" включает циклоалкильную группу, циклоалкенильную группу и циклоалкинильную группу. Примеры "C₃₋₁₀ алициклической группы" предпочтительно включают "C₃₋₇ алициклическую группу", и еще более предпочтительно включают "C₅₋₆ алициклическую группу". Конкретные примеры "C₅₋₆ алициклической группы" включают циклопентил и циклогексил. Конкретные примеры "C₃₋₇ алициклической группы" включают циклопропил, циклобутил и циклогептил, в дополнение к указанным выше конкретным примерам "C₅₋₆ алициклической группы". Конкретные примеры "C₃₋₁₀ алициклической группы" включают циклооктил, циклононил, циклодецил и адамантил, в дополнение к указанным выше конкретным примерам "C₃₋₇ алициклической группы".

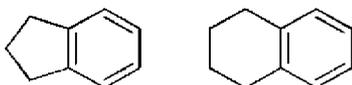
[0028] Конкретные примеры "C₃₋₁₀ алициклической группы", частично имеющей сшитую структуру, включают, но не ограничиваются ими, группы со структурами, показанными ниже.

[Химическая формула 9]



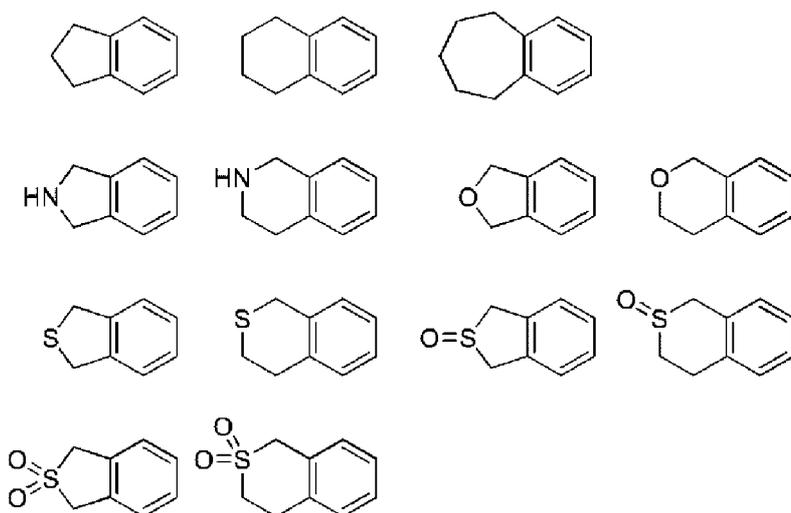
[0029] Кроме того, "C₃₋₁₀ алициклическая группа" также включает соединение, конденсированное с ароматическим кольцом. Их конкретные примеры включают группы, представленные нижеследующими.

[Химическая формула 10]

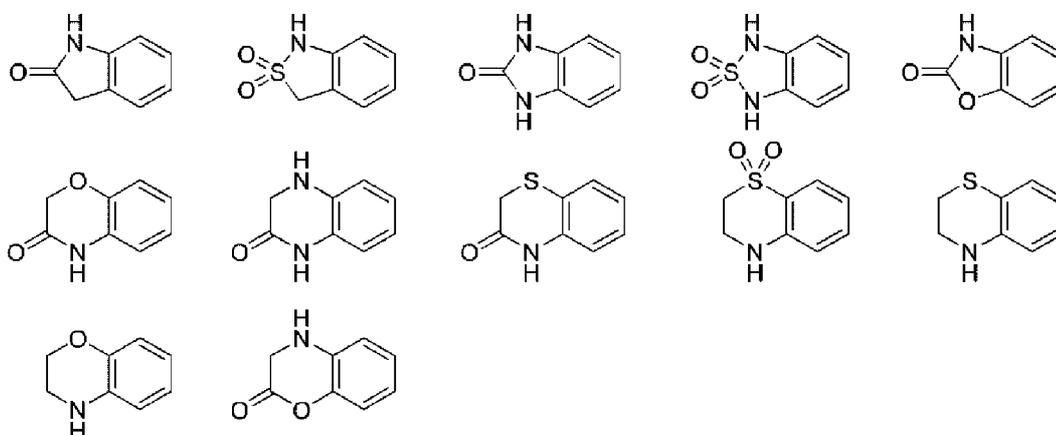


[0030] Термин "C₆₋₁₀ арильная группа" означает моноциклическую или бициклическую ароматическую углеводородную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода. "C₆₋₁₀ Арильная группа" может быть конденсирована во всех возможных положениях с вышеупомянутой «алициклической группой» или «неарильной гетероциклической группой», описанной ниже. Конкретные примеры "C₆₋₁₀ арильной группы" включают фенильную группу, 1-нафтильную группу и 2-нафтильную группу. Примеры "C₆₋₁₀ арильной группы" предпочтительно включают фенильную группу. Конкретные примеры конденсированной кольцевой структуры включают группы, представленные нижеследующими.

[Химическая формула 11]



[Химическая формула 12]

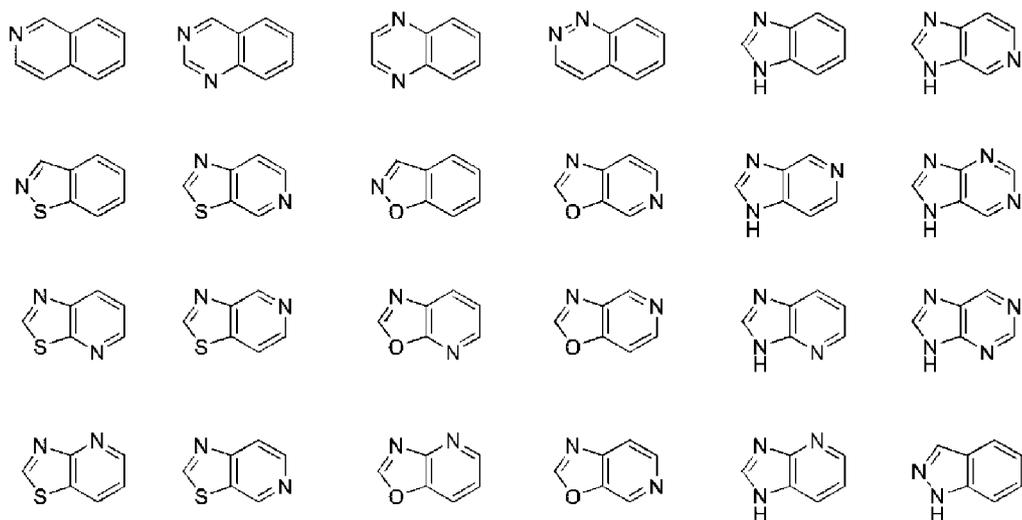


[0031] Термин "5-10-членная гетероарильная группа" означает моноциклическую или бициклическую ароматическую гетероциклическую группу, состоящую из 5-10 атомов, включая 1-4 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. "5-10-членная гетероарильная группа" может быть конденсирована во всех возможных положениях с вышеупомянутой «алициклической группой» или «неарильной гетероциклической группой», описанной ниже. Примеры "5-10-членной гетероарильной группы" предпочтительно включают "6-членную гетероарильную группу", "5-членную или 6-членную гетероарильную группу", "6-10-членную гетероарильную группу" или "9-членную или 10-членную гетероарильную группу". Более предпочтительными примерами являются "6-членная гетероарильная группа" и "5-членная или 6-членная гетероарильная группа". Конкретные примеры "6-членной гетероарильной группы" включают пиридинильную группу, пирозинильную группу, пиримидинильную группу и пиридазинильную группу. Конкретные примеры "5-членной или 6-членной гетероарильной группы" включают фурильную группу, тиенильную группу, пирролильную группу, пирозолильную группу, оксазолильную группу, тиазолильную группу, имидазолильную группу, изоксазолильную группу, пиридинильную группу, пирозинильную группу, пиримидинильную группу и пиридазинильную группу. Конкретные примеры "6-10-членной гетероарильной группы"

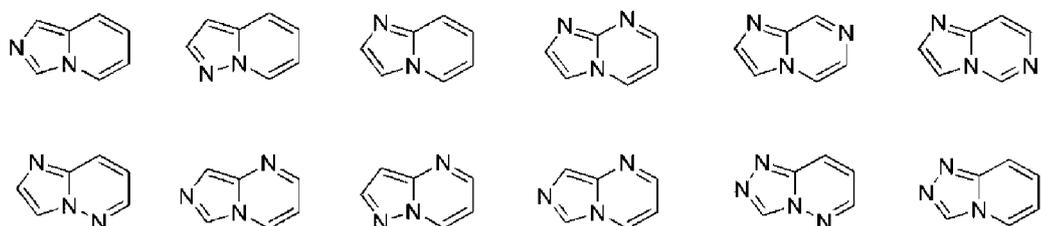
включают пиридинильную группу, пиазинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, хиноксалильную группу и триазолопиридинильную группу. Конкретные примеры "5-10-членной гетероарильной группы" включают вышеупомянутые конкретные примеры "6-10-членной гетероарильной группы" и "5-членной или 6-членной гетероарильной группы".

[0032] Конкретные примеры "9-членной или 10-членной гетероарильной группы" включают, но не ограничиваются ими, группы со структурами, показанными ниже.

[Химическая формула 13]

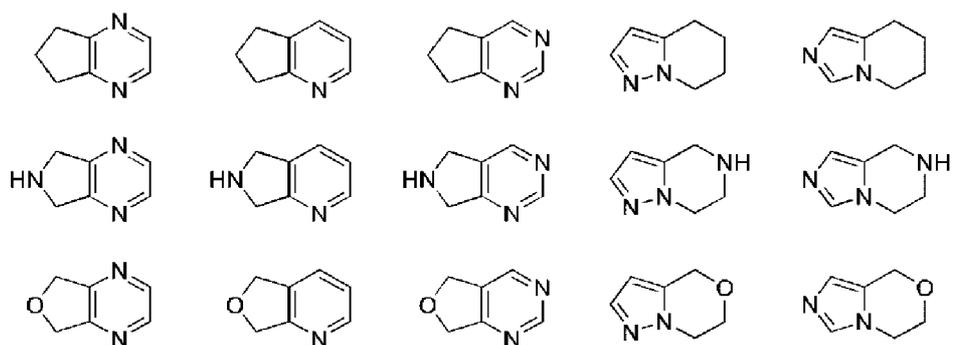


[Химическая формула 14]

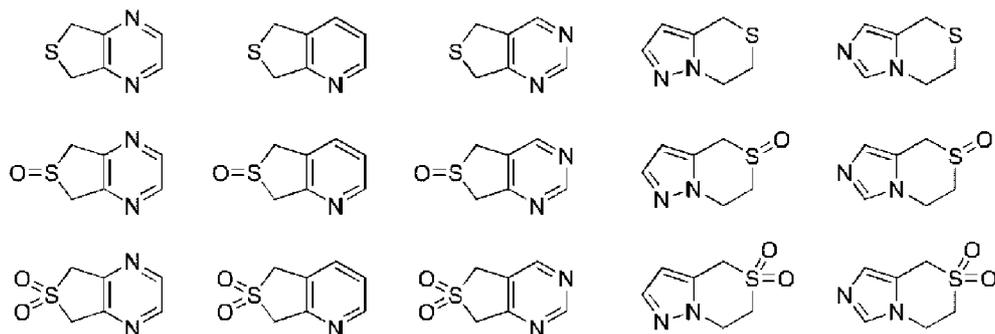


[0033] Вышеупомянутая «5- или 6-членная гетероарильная группа» или «5-10-членная гетероарильная группа» может образовывать конденсированную кольцевую структуру с C₅₋₁₀ алициклической группой или с 5-10-членным неарильным гетероциклом. Их конкретные примеры включают группы, представленные нижеследующими.

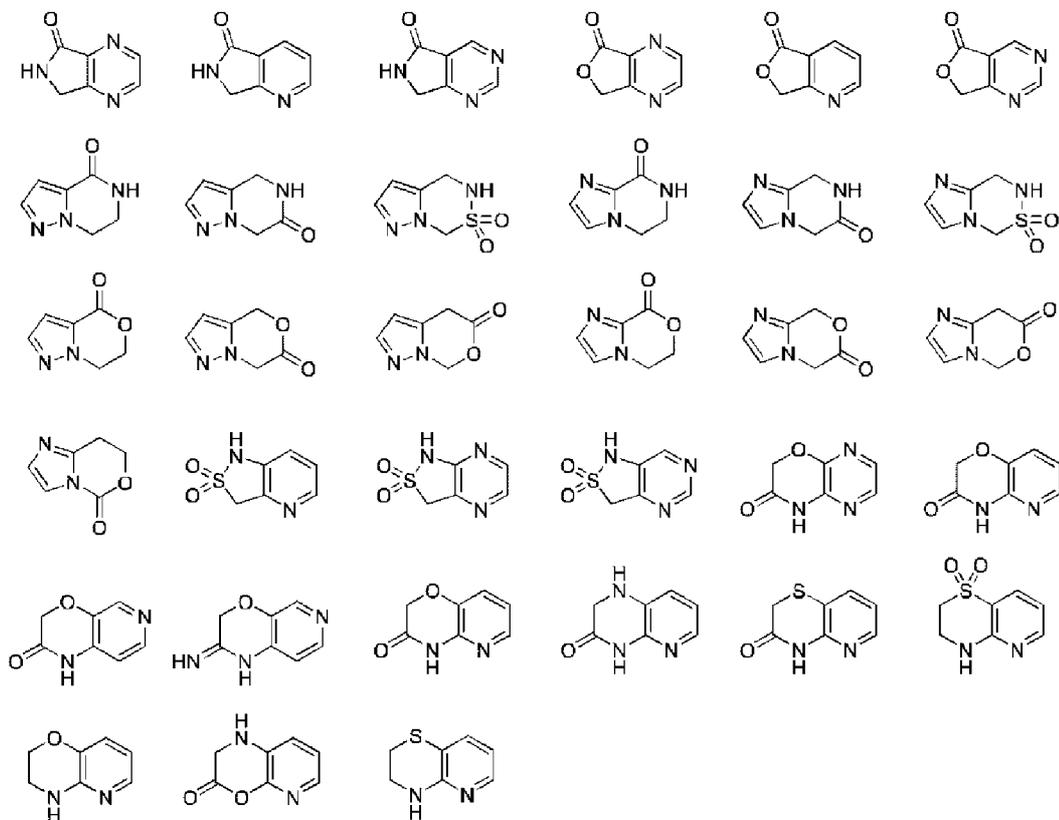
[Химическая формула 15]



[Химическая формула 16]



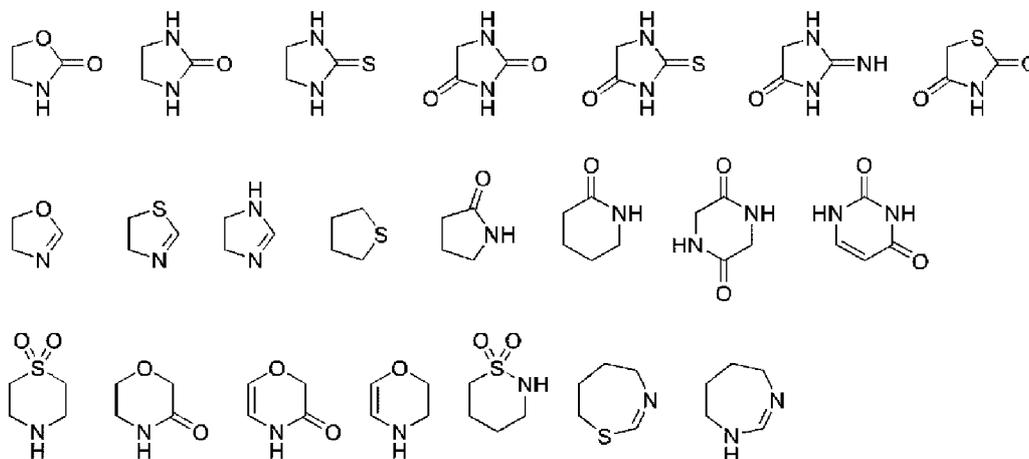
[Химическая формула 17]



[0034] Термин «4-10-членная неарильная гетероциклическая группа» означает моноциклический или бициклический неароматический гетероцикл, состоящий из 4-10 атомов, включая один-два гетероатома, которые являются одинаковыми или различными, независимо выбранными из группы, состоящей из атом азота, атом кислорода и атом серы, помимо атомов углерода, и включает атомы, частично имеющие ненасыщенную связь, частично сшитую структуру и/или частично спироциклизованные. "4-10-членная неарильная гетероциклическая группа" предпочтительно представляет собой "4-7-членную неарильную гетероциклическую группу". Конкретные примеры "4-7-членной неарильной гетероциклической группы" включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидильную группу, пиперазинильную группу, морфолинийную группу, оксетанильную группу, тетрагидрофуранильную группу и

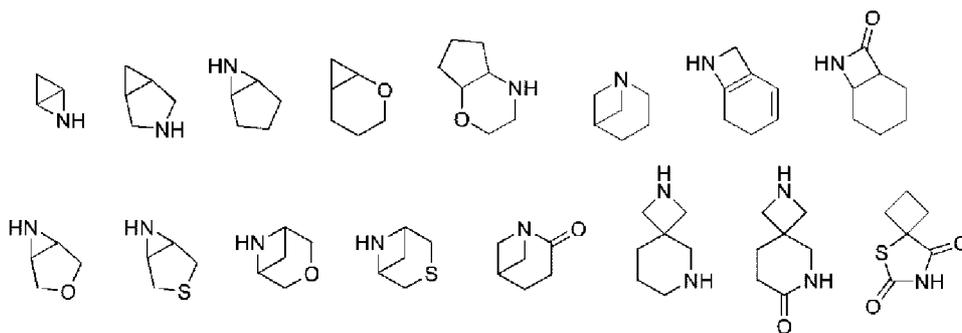
тетрагидропиранильную группу. Конкретные примеры предпочтительно включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидильную группу, морфолинилльную группу и оксетанильную группу. Неарильный гетероцикл может образовывать конденсированное кольцо с арилом или с гетероарилом. Например, при слиянии с C_{6-10} арильной группой или с 5- или 6-членной гетероарильной группой она также входит в неарильный гетероцикл. Кроме того, в состав неарильного гетероцикла может входить одна или две или более карбонильных групп, тиокарбонильных групп, сульфинильных групп или сульфонильных групп, и также неарильный гетероцикл включает циклическую группу, такую как лактам, тиолактам, лактон, тиолактон, циклический имид, циклический карбамат и циклический тиокарбамат. Здесь атом кислорода в карбонильной группе, сульфинильной группе и сульфонильной группе и атом серы в тиокарбонильной группе не входят в число от 4 до 10 членов (размер кольца) и число гетероатомов, составляющих кольцо. «4-10-членный неарильный гетероцикл» предпочтительно представляет собой «4-7-членный неарильный гетероцикл». Конкретные примеры «4-7-членного неарильного гетероцикла» включают азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, гомопиперидин, оксетан, тетрагидрофуран и тетрагидропиран. Конкретные примеры «4-10-членного неарильного гетероцикла» включают гетероциклы со структурами, показанными ниже, в дополнение к указанным выше конкретным примерам «4-7-членного неарильного гетероцикла».

[Химическая формула 18]



[0035] Кроме того, конкретные примеры «4-10-членного неарильного гетероцикла», частично имеющего сшитую и/или спиро-структуру, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 19]



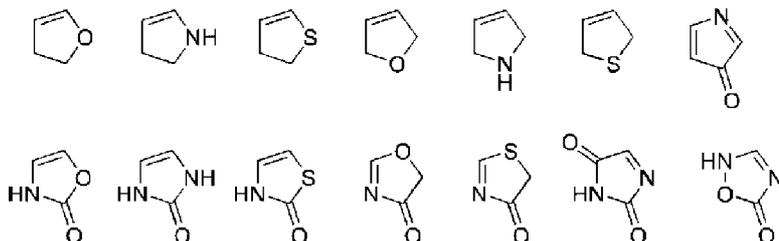
[0036] Кроме того, конкретные примеры «4-членного неарильного гетероцикла», частично имеющего ненасыщенную связь, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 20]



[0037] Кроме того, конкретные примеры «5-членного неарильного гетероцикла», частично имеющего ненасыщенную связь, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 21]



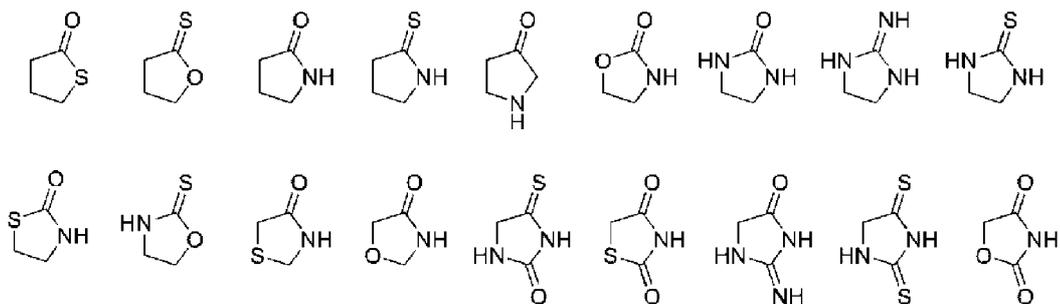
[0038] Кроме того, конкретные примеры «5-членного неарильного гетероцикла», частично имеющего сшитую структуру, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 22]



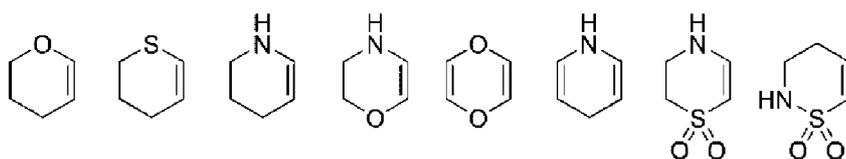
[0039] Кроме того, конкретные примеры «5-членного неарильного гетероцикла», содержащего карбонил, тиокарбонил и тому подобное, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 23]



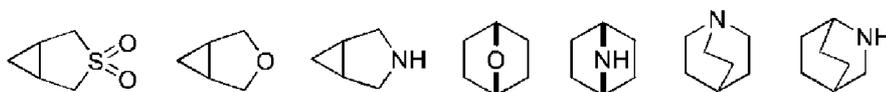
[0040] Кроме того, конкретные примеры «6-членного неарильного гетероцикла», частично имеющего ненасыщенную связь, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 24]



[0041] Кроме того, конкретные примеры «6-членного неарильного гетероцикла», частично имеющего штиную структуру, включают, но не ограничиваются ими, те, которые имеют структуры, показанные ниже.

[Химическая формула 25]



[0042] Термин "C₁₋₆ алкокси" или "C₁₋₆ алкоксигруппа" означает "C₁₋₆ алкилокси", и "C₁₋₆ алкильная" группа является такой же, как вышеуказанный "C₁₋₆ алкил". Примеры "C₁₋₆ алкокси" предпочтительно включают "C₁₋₄ алкокси", и более предпочтительно включают "C₁₋₃ алкокси". Конкретные примеры "C₁₋₃ алкокси" включают метокси, этокси, пропокси и 1-метилэтокси. Конкретные примеры "C₁₋₄ алкокси" включают бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси и 2-метилпропокси, в дополнение к вышеуказанным выше конкретным примерам "C₁₋₃ алкила". Конкретные примеры "C₁₋₆ алкокси" включают пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси и гексилокси, в дополнение к указанным выше конкретным примерам "C₁₋₄ алкила".

[0043] Термин "C₃₋₇ алициклическая окси" или "C₃₋₇ алициклическая оксигруппа" означает (C₃₋₇ алициклическая группа)-O-группу, и C₃₋₇ алициклический фрагмент является таким же, как C₃₋₇ алициклическая группа. "C₃₋₇ Алициклическая оксигруппа" включает "C₃₋₇ циклоалкоксигруппу". «Циклоалкоксигруппа» означает «циклоалкилокси», и «циклоалкильный» фрагмент является таким же, как вышеупомянутый «циклоалкил». Конкретные примеры "C₃₋₇ алициклической оксигруппы" включают

циклопропоксигруппу, циклобутоксигруппу, циклопентоксигруппу и циклогексоксигруппу.

[0044] C_{6-10} арильный фрагмент в " C_{6-10} арилоксигруппе" является таким же, как вышеуказанная C_{6-10} арильная группа. Примеры " C_{6-10} арилоксигруппы" предпочтительно включают " C_6 или C_{10} арилоксигруппу". Конкретные примеры " C_{6-10} арилоксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, феноксигруппу, 1-нафтилоксигруппу и 2-нафтилоксигруппу.

[0045] 5-Членный или 6-членный гетероарильный фрагмент в "5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппе" является таким же, как вышеуказанная "5-членная гетероарильная группа" или "6-членная гетероарильная группа". Конкретные примеры "5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, пиразоилоксигруппу, триазилоксигруппу, тиазилоксигруппу, тиadiaзилоксигруппу, пиридилоксигруппу и пиридазилоксигруппу.

[0046] 4-10-Членный неарильный гетероциклический фрагмент в "4-10-членной неарилгетероциклической оксигруппе" является таким же, как вышеуказанный "4-10-членный неарильный гетероцикл". "4-10-Членная неарильная гетероциклическая оксигруппа" предпочтительно представляет собой "4-6-членную неарильную гетероциклическую оксигруппу". Конкретные примеры "4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранилоксигруппу, тетрагидропиранилоксигруппу, азетидинилоксигруппу, пирролидинилоксигруппу и пиперидинилоксигруппу.

[0047] C_{1-6} алкильный фрагмент в " C_{1-6} алкилтиогруппе" является таким же, как вышеуказанный C_{1-6} алкил. " C_{1-6} Алкилтиогруппа" предпочтительно представляет собой " C_{1-4} алкилтиогруппу", и более предпочтительно представляет собой " C_{1-3} алкилтиогруппу". Конкретные примеры " C_{1-6} алкилтиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, бутилтиогруппу, изопропилтиогруппу, изобутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, изопентилтиогруппу, неопентилтиогруппу, трет-пентилтиогруппу и 1,2-диметилпропилтиогруппу.

[0048] Термин " C_{3-10} алициклическая тио" или " C_{3-10} алициклическая тиогруппа" означает (C_{3-10} алициклическая группа)-S-группу, и C_{3-10} алициклический фрагмент является таким же, как вышеуказанная C_{3-10} алициклическая группа. " C_{3-10} Алициклическая тиогруппа" предпочтительно представляет собой " C_{3-6} алициклическую тиогруппу". Конкретные примеры " C_{3-6} алициклической тиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, циклопропоилтиогруппу, циклобутилтиогруппу, циклопентилтиогруппу и циклогексилтиогруппу.

[0049] C_{6-10} Арильный фрагмент в " C_{6-10} арилтио" или " C_{6-10} арилтиогруппе" является таким же, как вышеуказанная C_{6-10} арильная группа. Примеры " C_{6-10} арилтиогруппы" предпочтительно включают " C_6 или C_{10} арилтиогруппу". Конкретные примеры " C_{6-10} арилоксигруппы" включают, но не ограничиваются ими, фенилтиогруппу,

1-нафтилтиогруппу и 2-нафтилтиогруппу.

[0050] 5-Членный или 6-членный гетероарильный фрагмент в "5-членном или 6-членном гетероарилтио" или "5-членной или 6-членной гетероарилтиогруппе" является таким же, как вышеуказанная "5-членная гетероарильная группа" или "6-членная гетероарильная группа". Конкретные примеры "5-членной или 6-членной гетероарилтиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, пиразоилтиогруппу, триазиолтиогруппу, тиазоилтиогруппу, тиадиазоилтиогруппу, пиридилтиогруппу и пиридазоилтиогруппу.

[0051] 4-10-Членный неарильный гетероциклический фрагмент в "4-10-членной неарильной гетероциклической тио" или "4-10-членной неарильной гетероциклической тиогруппе" такой же, как вышеуказанная "4-10-членная неарильная гетероциклическая группа". "4-10-Членная неарильная гетероциклическая тиогруппа" предпочтительно представляет собой "4-6-членную неарильную гетероциклическую тиогруппу". Конкретные примеры "4-10-членной неарильной гетероциклической тиогруппы" включают, но не ограничиваются ими, тетрагидропиранилтиогруппу и пиперидинилтиогруппу.

[0052] Термин " C_{1-6} алкилкарбонил" или " C_{1-6} алкилкарбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{1-6} алкильной группой". " C_{1-6} Алкилкарбонильная группа" предпочтительно представляет собой " C_{1-4} алкилкарбонильную группу" или " C_{1-3} алкилкарбонильную группу". Конкретные примеры " C_{1-6} алкилкарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, ацетильную группу, пропионильную группу и бутирильную группу.

[0053] Термин " C_{1-6} алкоксикарбонил" или " C_{1-6} алкоксикарбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{1-6} алкоксигруппой". " C_{1-6} Алкоксикарбонильная группа" предпочтительно представляет собой " C_{1-4} алкоксикарбонильную группу" или " C_{1-3} алкоксикарбонильную группу". Конкретные примеры " C_{1-6} алкоксикарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, метоксикарбонильную группу, метоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу и бутоксикарбонильную группу.

[0054] Термин " C_{3-10} алициклический карбонил" или " C_{3-10} алициклическая карбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{3-10} алициклической группой". " C_{3-10} Алициклическая карбонильная группа" предпочтительно представляет собой " C_{3-6} алициклическую карбонильную группу". Конкретные примеры " C_{3-10} алициклической карбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, циклопропанкарбонильную группу и циклопентилкарбонильную группу.

[0055] Термин " C_{6-10} арилкарбонил" или " C_{6-10} арилкарбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{6-10} арильной группой". " C_{6-10} Арилкарбонильная группа" предпочтительно представляет собой " C_6 или C_{10} арилкарбонильную группу". Конкретные примеры " C_{6-10} арилкарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, бензоильную группу, 1-нафтилкарбонильную

группу и 2-нафтилкарбонильную группу.

[0056] Термин "5-членный или 6-членный гетероарилкарбонил" или "5-членная или 6-членная гетероарилкарбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанной "5-членной или 6-членной гетероарильной группой". Конкретные примеры "5-членной или 6-членной гетероарилкарбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, пиразоилкарбонильную группу, триазиолкарбонильную группу, тиазоилкарбонильную группу, тиadiaзоилкарбонильную группу, пиридилкарбонильную группу и пиридазолкарбонильную группу.

[0057] "4-10-Членный неарильный гетероциклический карбонил" или "4-10-членная неарильная гетероциклическая карбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанной "4-10-членной неарильной гетероциклической группой". "4-10-Членная неарильная гетероциклическая карбонильная группа" предпочтительно представляет собой "4-10-членную неарильную гетероциклическую карбонильную группу". Конкретные примеры "4-10-членной неарильной гетероциклической карбонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, азетидинилкарбонильную группу, пирролидинилкарбонильную группу, пиперидинилкарбонильную группу и морфолинилкарбонильную группу.

[0058] Термин " C_{1-6} алкилсульфонил" или " C_{1-6} алкилсульфонильная группа" означает сульфонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{1-6} алкильной группой". " C_{1-6} Алкилсульфонильная группа" предпочтительно представляет собой " C_{1-4} алкилсульфонильную группу". Конкретные примеры " C_{1-6} алкилсульфонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, метилсульфонильную группу, пропионилсульфонильную группу и бутирилсульфонильную группу.

[0059] Термин " C_{3-10} алициклический сульфони́л" или " C_{3-10} алициклическая сульфони́льная группа" означает сульфонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{3-10} алициклической группой". " C_{3-10} Алициклическая сульфони́льная группа" предпочтительно представляет собой " C_{3-6} алициклическую сульфони́льную группу". Конкретные примеры " C_{3-10} алициклической сульфони́льной группы" включают, но не ограничиваются ими, циклопропилсульфонильную группу, циклобутилсульфонильную группу, циклопентилсульфонильную группу и циклогексилсульфонильную группу.

[0060] Термин " C_{6-10} арилсульфонил" или " C_{6-10} арилсульфонильная группа" означает сульфонильную группу, замещенную вышеуказанной " C_{6-10} арильной группой". " C_{6-10} Арилсульфонильная группа" предпочтительно представляет собой " C_6 или C_{10} арилсульфонильную группу". Конкретные примеры " C_{6-10} арилсульфонильной группы" включают, но не ограничиваются ими, фенилсульфонильную группу, 1-нафтилсульфонильную группу и 2-нафтилсульфонильную группу.

[0061] Термин "5-членный или 6-членный гетероарилсульфонил" или "5-членная или 6-членная гетероарилсульфонильная группа" означает сульфонильную группу, замещенную вышеуказанной "5-членной или 6-членной гетероарильной группой". Конкретные примеры "5-членной или 6-членной гетероарилсульфонильной группы"

включают, но не ограничиваются ими, пиразоилсульфонильную группу, триазоилсульфонильную группу, тиазоилсульфонильную группу, тиadiaзоилсульфонильную группу, пиридилсульфонильную группу и пиридазоилсульфонильную группу.

[0062] В соединении по настоящему изобретению, представленном формулой (1) или формулой (2), предпочтительные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , m, n, L^1 , L^2 , Q, X, и Y являются следующими, но технический объем настоящего изобретения не ограничивается рядом соединений, перечисленных ниже.

[0063] Примеры предпочтительного аспекта R^1 включают атом водорода.

[0064] Примеры предпочтительного аспекта R^2 включают метоксигруппу.

[0065] Примеры предпочтительного аспекта R^3 включают атом водорода.

[0066] Примеры предпочтительного аспекта R^4 включают C_{1-6} алкильную группу, C_{3-7} алициклическую группу или C_{6-10} арильную группу (C_{1-6} алкильная группа, C_{3-7} алициклическая группа и C_{6-10} арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-7} алициклической группы, C_{6-10} арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы).

[0067] Примеры более предпочтительного аспекта R^4 включают метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу, циклогексилметильную группу, фенильную группу или бензильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа, циклогексилметильная группа, фенильная группа и бензильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C_{1-6} алкильной группы).

[0068] Примеры еще более предпочтительного аспекта R^4 включают метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу или фенильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа и фенильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C_{1-6} алкильной группы).

[0069] Примеры предпочтительного аспекта R^5 , R^6 и R^7 включают атом водорода, C_{3-6} алициклическую группу или C_{1-6} алкильную группу (C_{3-6} алициклическая группа и C_{1-6} алкильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-10} алициклической группы, C_{6-10} арильной группы и 4-6-членной неарильной гетероциклической группы).

[0070] Примеры предпочтительного аспекта R^8 , R^9 и R^{10} включают атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу.

[0071] Примеры предпочтительного аспекта R¹¹ включают атом водорода, C₁₋₃ алкильную группу, формильную группу, C₁₋₃ алкилкарбонильную группу, C₁₋₄ алкоксикарбонильную группу или C₆₋₁₀ арилкарбонильную группу (C₁₋₃ алкильная группа, C₁₋₃ алкилкарбонильная группа, C₁₋₄ алкоксикарбонильная группа и C₆₋₁₀ арилкарбонильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы).

[0072] Примеры предпочтительного аспекта R¹² включают атом водорода или C₁₋₃ алкильную группу (C₁₋₃ алкильная группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членного или 6-членного гетероарила, и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы).

[0073] Примеры предпочтительного аспекта m включают 1 или 2.

[0074] Примеры более предпочтительного аспекта m включают 1.

[0075] Примеры предпочтительного аспекта n включают 0, 1, 2 или 3.

[0076] Примеры более предпочтительного аспекта n включают 0, 1 или 2.

[0077] Примеры еще более предпочтительного аспекта n включают 0 или 1.

[0078] Примеры предпочтительного аспекта L¹ включают -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-C(=O)-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-, -NH-C(=O)-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-, -NH-C(=O)-O- или -O-C(=O)-NH-.

[0079] Примеры более предпочтительного аспекта L¹ включают -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-.

[0080] Примеры предпочтительного аспекта L² включают простую связь.

[0081] Примеры предпочтительного аспекта Q включают простую связь.

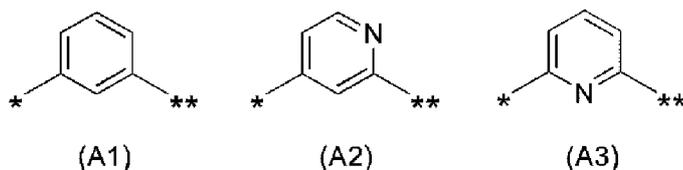
[0082] Примеры предпочтительного аспекта X включают C₆₋₁₀ арильную группу или 5-10-членную гетероарильную группу (C₆₋₁₀ арильная группа и 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной

гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы).

[0083] Примеры более предпочтительного аспекта X включают фенильную группу или 6-членную гетероарильную группу (фенильная группа и 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы).

[0084] Примеры еще более предпочтительного аспекта X включают следующие формулы (A1), (A2) и (A3):

[Химическая формула 26]



где * представляет собой положение связи с L¹ и ** представляет собой положение связи с Q или Y.

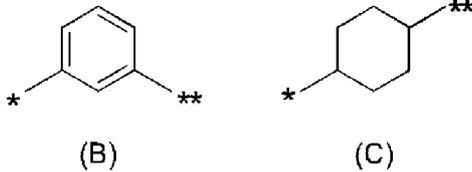
[0085] Примеры предпочтительного аспекта Y включают C₆₋₁₀ арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу или C₃₋₇ алициклическую группу (C₆₋₁₀ арильная группа, 5-10-членная гетероарильная группа и C₃₋₇ алициклическая группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы).

[0086] Примеры более предпочтительного аспекта Y включают фенильную группу или циклогексильную группу (фенильная группа и циклогексильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной

неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы).

[0087] Примеры еще более предпочтительного аспекта Y включают следующие формулы (B) и (C):

[Химическая формула 27]



где * представляет собой положение связи с X или Q и ** представляет собой положение связи с L² или атомом кислорода.

[0088] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (A), ниже.

(A) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой метоксигруппу;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, C₃₋₇ алициклическую группу или C₆₋₁₀ арильную группу (C₁₋₆ алкильная группа, C₃₋₇ алициклическая группа и C₆₋₁₀ арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C₁₋₆ алкильной группы, C₃₋₇ алициклической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы);

m имеет значение 0, 1, или 2;

n имеет значение 0, 1, 2, или 3;

L¹ представляет собой -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=S)-, -C(=S)-NH-, -NH-C(=O)-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-, -NH-C(=O)-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-, -NH-C(=O)-O- или -O-C(=O)-NH-;

L² представляет собой простую связь или необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу;

Q представляет собой простую связь;

X представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу или 5-10-членную гетероарильную группу (C₆₋₁₀ арильная группа и 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атом галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной

неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы);

Y представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу или C₃₋₇ алициклическую группу (C₆₋₁₀ арильная группа, 6-членная гетероарильная группа и C₃₋₇ алициклическая группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атом галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы); и

X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце.

[0089] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (B) ниже.

(B) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой метоксигруппу;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, C₃₋₇ алициклическую группу или C₆₋₁₀ арильную группу (C₁₋₆ алкильная группа, C₃₋₇ алициклическая группа и C₆₋₁₀ арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C₁₋₆ алкильной группы, C₃₋₇ алициклической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы);

m имеет значение 1 или 2;

n имеет значение 0, 1, 2, или 3;

L¹ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-;

L² представляет собой простую связь;

Q представляет собой простую связь;

X представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу или 5-10-членную гетероарильную группу (C₆₋₁₀ арильная группа и 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы);

Y представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу или C₃₋₇ алициклическую группу (C₆₋₁₀ арильная группа, 5-10-членная гетероарильная группа и C₃₋₇ алициклическая группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы, и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы); и

X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце.

[0090] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (C) ниже

Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (C) ниже.

(C) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой метоксигруппу;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, C₃₋₇ алициклическую группу или C₆₋₁₀ арильную группу (C₁₋₆ алкильная группа, C₃₋₇ алициклическая группа и C₆₋₁₀ арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C₁₋₆ алкильной группы, C₃₋₇ алициклической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы);

m имеет значение 1;

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

L¹ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-;

L² представляет собой простую связь;

Q представляет собой простую связь;

X представляет собой фенильную группу или 6-членную гетероарильную группу (фенильная группа и 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы);

Y представляет собой фенильную группу или циклогексильную группу (фенильная группа и циклогексильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы, и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы); и

X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце.

[0091] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (D) ниже.

(D) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой метоксигруппу;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, C₃₋₇ алициклическую группу или C₆₋₁₀ арильную группу (C₁₋₆ алкильная группа, C₃₋₇ алициклическая группа и C₆₋₁₀ арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C₁₋₆ алкильной группы, C₃₋₇ алициклической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы);

m имеет значение 1;

n имеет значение 0, 1, 2, или 3;

L¹ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-;

L² представляет собой простая связь;

Q представляет собой простая связь;

X представляет собой фенильную группу или пиридилную группу (фенильная группа и пиридилная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы, и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы);

Y представляет собой фенильную группу или циклогексильную группу (фенильная группа и циклогексильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из

атома галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, C₁₋₆ алкильной группы, C₁₋₆ алкилсульфонильной группы, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₃₋₇ алициклической группы, C₃₋₁₀ алициклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арильной группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической группы, 4-10-членной неарильной гетероциклической оксигруппы, C₆₋₁₀ арилоксигруппы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 5-членной или 6-членной гетероарилоксигруппы); и

X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце.

[0092] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (E) ниже.

(E) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой метоксигруппу;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, C₃₋₇ алициклическую группу или C₆₋₁₀ арильную группу (C₁₋₆ алкильная группа, C₃₋₇ алициклическая группа и C₆₋₁₀ арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C₁₋₆ алкильной группы, C₃₋₇ алициклической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, 5-членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы);

m имеет значение 1;

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

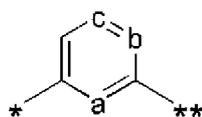
L¹ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-;

L² представляет собой простую связь;

Q представляет собой простую связь;

X представляет собой следующую формулу (A):

[Химическая формула 28]



(A)

где * представляет собой положение связи с L¹ и ** представляет собой положение связи с Y;

a представляет собой CR⁸ или N;

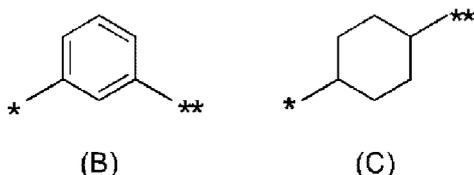
b представляет собой CR⁹ или N;

c представляет собой CR¹⁰ или N;

R⁸, R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, C₁₋₆ алкилсульфонильную группу, C₁₋₆ алкильную группу или C₁₋₆ алкоксигруппу; и

Y представляет собой следующую формулу (B) или (C):

[Химическая формула 29]



где * представляет собой положение связи с X и ** представляет собой положение связи с атомом кислорода.

[0093] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (F) ниже.

(F) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой метоксигруппу;

R^3 представляет собой атом водорода;

R^4 представляет собой метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу, циклогексилметильную группу, фенильную группу или бензильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа, циклогексилметильная группа, фенильная группа и бензильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C_{1-6} алкильной группы);

m имеет значение 1;

n имеет значение 0, 1, 2, или 3;

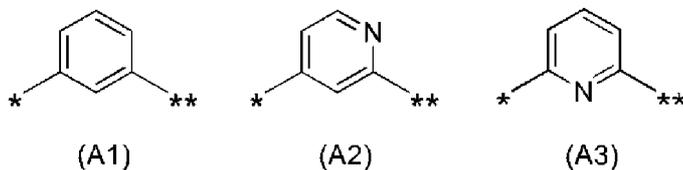
L^1 представляет собой $-NH-C(=O)-$ или $-C(=O)-NH-$;

L^2 представляет собой простую связь;

Q представляет собой простую связь;

X представляет собой следующую формулу (A1), (A2) или (A3):

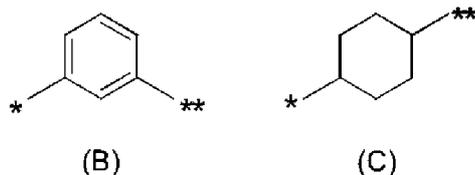
[Химическая формула 30]



где * представляет собой положение связи с L^1 и ** представляет собой положение связи с Y; и

Y представляет собой следующую формулу (B) или (C):

[Химическая формула 31]



где * представляет собой положение связи с X и ** представляет собой положение связи с атомом кислорода.

[0094] Один аспект соединения, представленного формулой (1), может представлять собой (G) ниже.

(G) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой метоксигруппу;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу или фенильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа и фенильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C₁₋₆ алкильной группы);

m имеет значение 1;

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

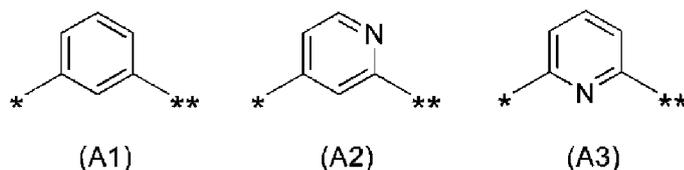
L¹ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-;

L² представляет собой простую связь;

Q представляет собой простую связь;

X представляет собой следующую формулу (A1), (A2) или (A3):

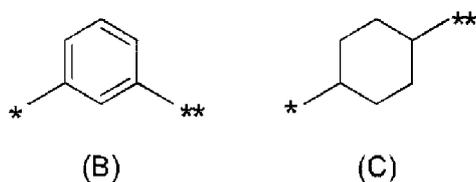
[Химическая формула 32]



где * представляет собой положение связи с L¹ и ** представляет собой положение связи с Y; и

Y представляет собой следующую формулу (B) или (C):

[Химическая формула 33]



где * представляет собой положение связи с X и ** представляет собой положение связи с атомом кислорода.

[0095] Примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Примеры соли присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, такие как хлористоводородная соль, бромистоводородная соль, сульфатная соль, йодистоводородная соль, азотнокислая соль и фосфатная соль, или соли органических кислот, такие как соль лимонной кислоты, соль щавелевой кислоты, фталатная соль, фумаратная соль, малеатная соль, сукцинатная соль, малатная соль, ацетатная соль, соль муравьиной кислоты, пропионатная соль, соль бензойной кислоты, трифторацетатная соль, метансульфонатная соль, бензолсульфонатная соль, п-толуолсульфонатная соль и камфорсульфонатная соль. Кроме того, примеры соли присоединения основания включают соли неорганического основания, такие как соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль бария и соль алюминия, или соли органических оснований, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин[трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин и N, N-дибензилэтиламин. Кроме того, примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают соли аминокислот с основными аминокислотами или кислыми аминокислотами, такими как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота.

[0096] Подходящими солями исходных веществ соединений и промежуточных соединений, и солями, приемлемыми в качестве фармацевтических исходных веществ, являются обычные нетоксичные соли, и для этого в дополнение к солям присоединения кислоты, таким как соли органических кислот (например, ацетатная соль, трифторацетатная соль, малеатная соль, фумаратная соль, соль лимонной кислоты, тартратная соль, метансульфонатная соль, бензолсульфонатная соль, соль муравьиной кислоты, п-толуолсульфонатная соль или тому подобное) и соли неорганических кислот (например, хлористоводородная соль, бромистоводородная соль, йодистоводородная соль, сульфатная соль, азотнокислая соль, фосфатная соль или тому подобное), соли с аминокислотами (например, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота или тому подобное), соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соль натрия, соль калия или тому подобное) и соли щелочноземельных металлов (например, соль кальция, соль магния или тому подобное), соли аммония, соли органических оснований (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дициклогексиламина, соль N, N'-дибензилэтилендиамин или тому подобное), специалисты в данной области техники могут соответствующим образом выбрать соли.

[0097] Когда желательно получить соль соединения по настоящему изобретению, если соединение по настоящему изобретению получено в форме соли, оно может быть очищено как таковое, или, альтернативно, если соединение по настоящему изобретению

получено в свободной форме, его можно растворить или суспендировать в соответствующем органическом растворителе, к которому добавляют кислоту или основание для образования соли обычным способом.

[0098] В настоящем изобретении дейтерированный продукт, в котором любой один, или два, или несколько 1H соединения, представленного формулой (1), превращаются в 2H(D), также охватывается соединением, представленным формулой (1).

[0099] Соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль включены в настоящее изобретение. Кроме того, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме гидрата и/или сольвата с различными растворителями (этанолат и тому подобне), и эти гидраты и/или сольваты также включены в соединение по настоящему изобретению. Кроме того, все таутомеры, все присутствующие стереоизомеры и все виды кристаллической формы соединения (1) по настоящему изобретению, а также их смеси также включены в настоящее изобретение.

[0100] Среди соединений (1) по настоящему изобретению некоторые могут иметь оптические изомеры на основе оптически активного центра, атропоизомеры на основе аксиальной или планарной хиральности, обусловленной ограничением внутримолекулярного вращения, и другие стереоизомеры, таутомеры, геометрические изомеры и тому подобное, и все возможные изомеры, включая указанные выше и их смеси, входят в объем настоящего изобретения.

[0101] В частности, оптические изомеры и атропоизомеры могут быть получены в виде рацемата или, альтернативно, могут быть получены в виде оптически активных веществ при использовании оптически активных исходных материалов или промежуточных соединений. При необходимости на соответствующей стадии в следующих способах получения соответствующее исходное вещество, промежуточный продукт или рацемат, конечный продукт, может быть разделен на их оптические энантиомеры физически или химически с помощью известных способов разделения, таких как способ с использованием оптически активной колонки и способ фракционной кристаллизации. В частности, например, в диастереомерном методе два диастереомера образуются из рацемата посредством реакции с использованием оптически активного разделяющего агента. В общем, эти разные диастереомеры имеют разные физические свойства и, таким образом, могут быть разделены известными способами, такими как фракционная кристаллизация.

[0102] Далее в настоящем документе, будут описаны способы получения соединения по настоящему изобретению, но способ получения соединения по настоящему изобретению ими не ограничивается.

[0103] Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, способами получения, описанными ниже, не ограничиваясь ими. Эти способы получения могут быть соответствующим образом модифицированы на основе знаний специалистов в области химии органического синтеза. В нижеследующих способах получения соединения, используемые в качестве исходных веществ, могут использоваться в форме

их солей, если это не препятствует реакции.

[0104] В нижеследующих способах получения, даже если использование защитной группы специально не указано, когда любая функциональная группа, отличная от точки реакции, изменяется в условиях реакции или когда нецелесообразно проводить постреакционную обработку, целевое соединение может быть получено путем защиты функциональной группы, отличной от точки реакции, по мере необходимости и снятия защиты после прекращения реакции или после проведения серии реакций. В качестве защитных групп, используемых в этих процессах, могут быть использованы обычные защитные группы, описанные в литературе (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)) и тому подобное. Кроме того, введение и удаление защитных групп можно осуществлять способами, обычно применяемыми в химии органического синтеза (например, способами, описанными в вышеуказанной литературе и т.п.) или другими способами, аналогичными им.

[0105] Исходное сырье и промежуточные продукты для следующих способов получения могут быть приобретены как коммерческие продукты или получены путем их синтеза в соответствии со способами, описанными в известной литературе, или из известных соединений в соответствии с известными способами. Кроме того, это исходное сырье и промежуточные продукты можно использовать в виде их солей, если это не препятствует реакции.

[0106] Промежуточные соединения и целевые соединения в следующих способах получения также могут быть преобразованы в другие соединения, включенные в настоящее описание, путем преобразования их функциональных групп соответствующим образом. Преобразование функциональных групп в таком случае может быть осуществлено способами, обычно используемыми в химии органического синтеза (например, способами, описанными в R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999) и тому подобное) или другими подобными способами.

[0107] Инертный растворитель в следующих способах получения означает растворитель, который не вступает в реакцию с исходным сырьем, реагентами, основаниями, кислотами, катализаторами, лигандами и тому подобное, используемыми в реакции (далее также может называться «исходное сырье и тому подобное, используемое в реакции»). Кроме того, даже когда растворитель, используемый на каждой стадии, вступает в реакцию с исходным сырьем и тому подобное, используемыми в реакции, его можно использовать в качестве инертного растворителя до тех пор, пока протекает желаемая реакция и получается целевое соединение.

[0108] Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (1), может быть получено, например, нижеследующими способами получения 1-5.

[0109] Способ получения 1

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение, представленное

[0112] [Стадия 1-2: Реакция конденсации]

Соединение а5 получают путем взаимодействия соединения а3 с соединением а4 в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие различных конденсирующих агентов и/или оснований. В качестве конденсирующего агента можно использовать различные конденсирующие агенты, используемые в обычных способах, и их примеры предпочтительно включают ангидрид пропилфосфоновой кислоты или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (включая гидрохлорид). Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают диизопропилэтиламин или триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, диметилформамид или хлороформ. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0113] [Стадия 1-3: Реакция сочетания]

Соединение а8 получают путем реакции сочетания соединения а5 с соединением а6 или а7 в присутствии катализатора и основания. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают карбонат натрия и карбонат калия. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают смешанный растворитель из 1,2-диметоксиэтана и воды. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 20°C до 150°C. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0114] [Стадия 1-4: Реакция конденсации]

Соединение а12 получают путем взаимодействия соединения а8 с соединением а9, а10 или а11 в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие различных конденсирующих агентов и/или оснований. В качестве конденсирующего агента можно использовать различные конденсирующие агенты, используемые в обычных способах, и их примеры предпочтительно включают 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (включая гидрохлорид). Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают диизопропилэтиламин или триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, диметилформамид или хлороформ. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет

от 0°C до 100°C.

[0115] [Стадия 1-5: Реакция дебензилирования]

Соединение A1 получают восстановлением соединения a12 в присутствии катализатора. В качестве восстановителя можно использовать, например, водород, соли муравьиной кислоты, такие как формиат аммония и гидразин. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, никель, родий, кобальт и платина, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают этилацетат, этанол или метанол. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

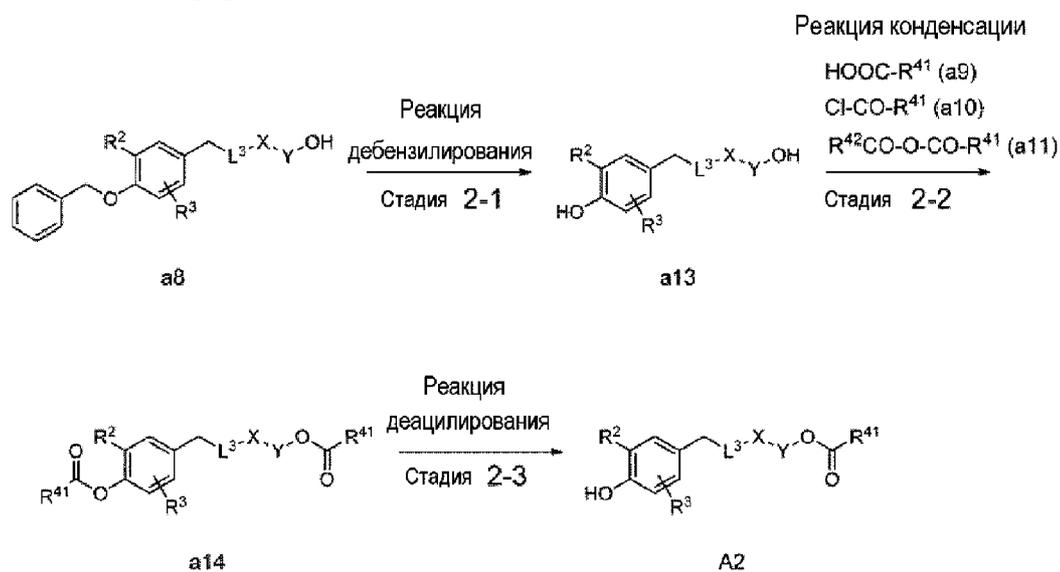
[0116] Используемое соединение a1 может быть любым из коммерчески доступных или может быть получено в соответствии с известными способами, такими как способ, описанный в ACS Chem Neurosci. 2018, 9, 587-602.

[0117] Используемое соединение a3 может быть любым из коммерчески доступных или может быть получено в соответствии с известными способами, такими как способ, описанный в Nature Commun. 2018, 9, 4123.

[0118] Способ получения 2

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение, представленное формулой [A2], может быть получено, например, способом получения, описанным ниже.

[Химическая формула 35]



[0119] (В формуле каждый из R⁴¹ и R⁴² представляет собой R⁴, который является одинаковым или различным; L³ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-; и R², R³, R⁴, X и Y имеют значение, такое как в пункте 1.)

[0120] [Стадия 2-1: Реакция дебензилирования]

Соединение a13 получают восстановлением соединения a8 в присутствии

катализатора. В качестве восстановителя можно использовать, например, водород, соли муравьиной кислоты, такие как формиат аммония и гидразин. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, никель, родий, кобальт и платина, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают этилацетат, этанол или метанол. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0121] [Стадия 2-2: Реакция конденсации]

Соединение a14 получают путем взаимодействия соединения a13 с соединением a9, a10 или a11 в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие различных конденсирующих агентов и/или оснований. В качестве конденсирующего агента можно использовать различные конденсирующие агенты, используемые в обычных способах, и их примеры предпочтительно включают ангидрид пропилфосфоновой кислоты или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (включая гидрохлорид). Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают диизопропилэтиламин или триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, диметилформамид или хлороформ. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

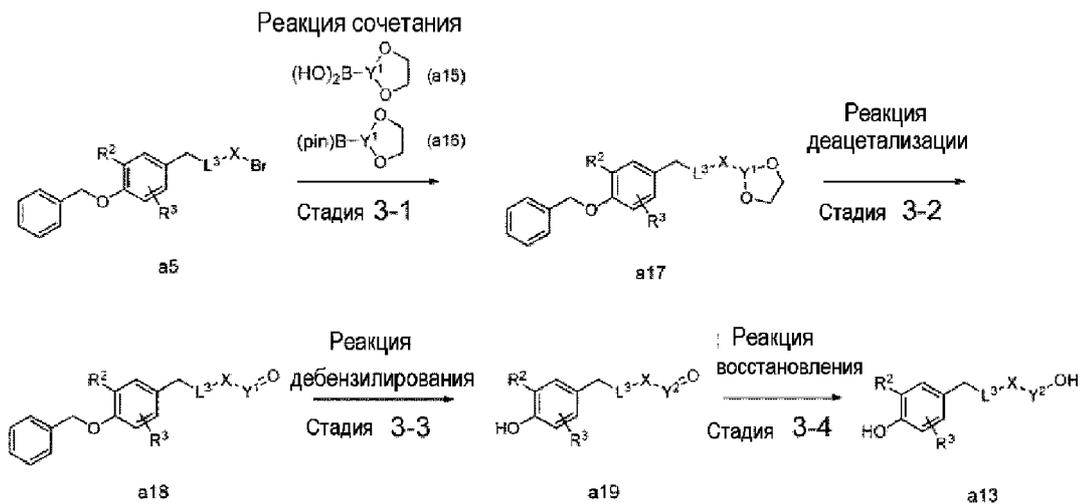
[0122] [Стадия 2-3: Реакция деацилирования]

Соединение A2 получают путем взаимодействия соединения a14 с различными основаниями в подходящем растворителе. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают аммиак. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают 2-пропанол или тетрагидрофуран. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0123] Способ получения 3

Соединение, представленное формулой [a13], может быть получено, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 36]



[0124] (В формуле, Y^1 представляет собой C_{3-10} алициклическую группу, имеющую ненасыщенную связь; Y^2 представляет собой C_{3-10} алициклическую группу; L^3 представляет собой $-NH-C(=O)-$ или $-C(=O)-NH-$; R^2 , R^3 и X имеют значение, такое как в пункте 1; и a15, a16 и a17 представляют собой соединения, в которых карбонильная группа на Y^1 защищена в виде ацетала.)

[0125] [Стадия 3-1: Реакция сочетания]

Соединение a17 получают путем реакции сочетания соединения a5 с соединением a15 или a16 в присутствии катализатора и основания. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают карбонат натрия и карбонат калия. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают смешанный растворитель из 1,2-диметоксиэтана и воды. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C , и предпочтительно составляет от 20°C до 150°C . Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C , и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C .

[0126] [Стадия 3-2: Реакция деацетализации]

Соединение a18 получают путем взаимодействия соединения a17 с различными кислотами в подходящем растворителе. Примеры кислоты включают хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту и серную кислоту. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран или ацетон. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C , и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C .

[0127] [Стадия 3-3: Реакция дебензилирования]

Соединение a19 получают восстановлением соединения a18 в присутствии катализатора. В качестве восстановителя можно использовать, например, водород, соли муравьиной кислоты, такие как формиат аммония и гидразин. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, никель, родий, кобальт и платина, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают этилацетат, этанол или метанол. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

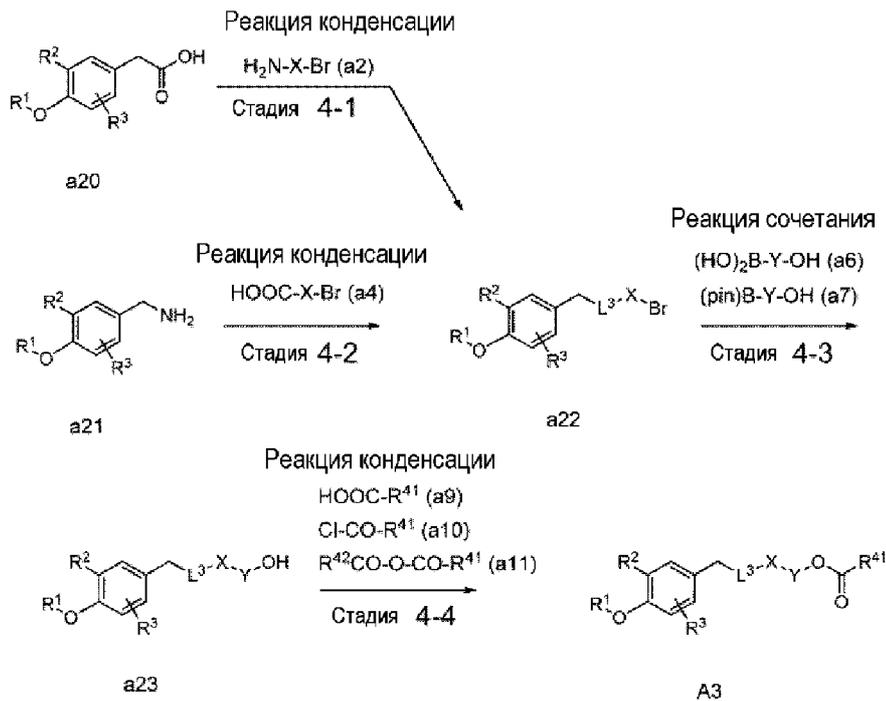
[0128] [Стадия 3-4: Реакция восстановления]

Соединение a13 получают восстановлением соединения a19 с использованием восстанавливающего агента в присутствии катализатора и/или основания. Реакция также может быть осуществлена с использованием только восстановителя. В качестве восстановителя можно использовать, например, водород, соли муравьиной кислоты, такие как формиат натрия, гидразин, боргидрид натрия или три-втор-бутилборгидрид лития и тому подобное. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как рутений, палладий, никель, родий, кобальт и платина, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают трет-бутоксид калия, гидроксид калия и триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, 2-пропанол, этанол, метанол или диметилформамид. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от -80°C до 200°C, и предпочтительно составляет от -80°C до 100°C. Более предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0129] Способ получения 4

Среди соединений, представленных формулой (1), соединение, представленное формулой [A3], может быть получено, например, способом получения, описанным ниже.

[Химическая формула 37]



[0130] (В формуле каждый из R^{41} и R^{42} представляет собой R^4 , который является одинаковым или различным; L^3 представляет собой $-\text{NH-C(=O)-}$ или $-\text{C(=O)-NH-}$; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X и Y имеют значение, такое как в пункте 1.)

[0131] [Стадия 4-1: Реакция конденсации]

Соединение a22 получают путем взаимодействия соединения a20 с соединением a2 в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие различных конденсирующих агентов и/или оснований. В качестве конденсирующего агента можно использовать различные конденсирующие агенты, используемые в обычных способах, и их примеры предпочтительно включают ангидрид пропилфосфоновой кислоты или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (включая гидрохлорид). Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают диизопропилэтиламин или триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, диметилформамид или хлороформ. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C , и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C .

[0132] [Стадия 4-2: Реакция конденсации]

Соединение a22 получают путем взаимодействия соединения a21 с соединением a4 в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие различных конденсирующих агентов и/или оснований. В качестве конденсирующего агента можно использовать различные конденсирующие агенты, используемые в обычных способах, и их примеры предпочтительно включают ангидрид пропилфосфоновой кислоты или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (включая гидрохлорид). Основание соответствующим

образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают диизопропилэтиламин или триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, диметилформамид или хлороформ. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0133] [Стадия 4-3: Реакция сочетания]

Соединение a23 получают путем реакции сочетания соединения a22 с соединением ab или a7 в присутствии катализатора и основания. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают карбонат натрия и карбонат калия. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают смешанный растворитель из 1,2-диметоксиэтана и воды. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 20°C до 150°C. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0134] [Стадия 4-4: Реакция конденсации]

Соединение A3 получают путем взаимодействия соединения a23 с соединением a9, a10 или a11 в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие различных конденсирующих агентов и/или оснований. В качестве конденсирующего агента можно использовать различные конденсирующие агенты, используемые в обычных способах, и их примеры предпочтительно включают 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (включая гидрохлорид). Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают диизопропилэтиламин или триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, диметилформамид или хлороформ. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

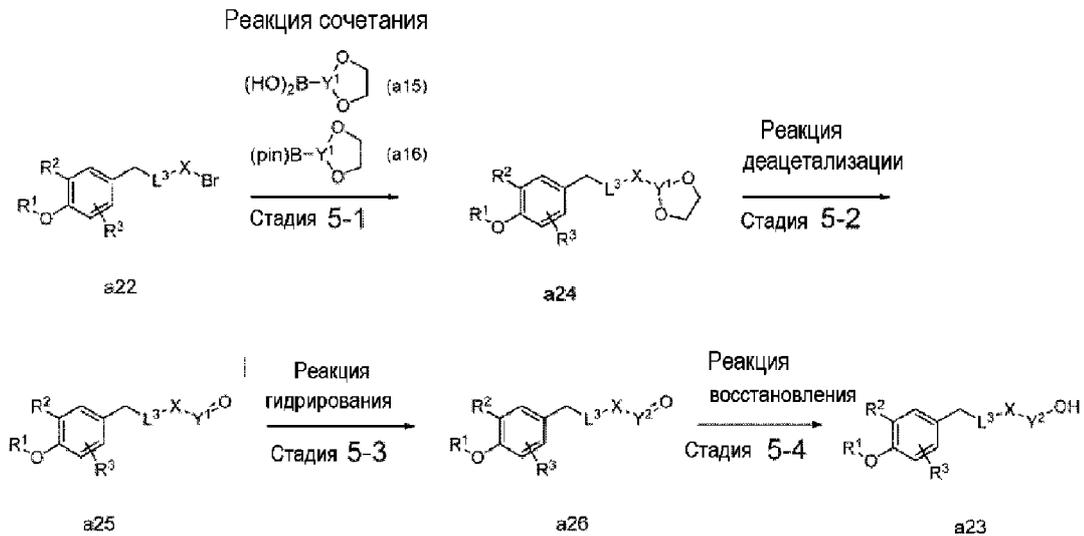
[0135] Используемое соединение a20 может быть любым из коммерчески доступных или может быть получено в соответствии с известными способами, такими как способ, описанный в ACS Chem Neurosci. 2018, 9, 587-602.

[0136] Используемое соединение a21 может быть любым из коммерчески доступных или может быть получено в соответствии с известными способами, такими как способ, описанный в Nature Commun. 2018, 9, 4123.

Способ получения 5

Соединение, представленное формулой [a23], может быть получено, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 38]



[0137] (В формуле, Y¹ представляет собой C₃₋₁₀ алициклическую группу, имеющую ненасыщенную связь; Y² представляет собой C₃₋₁₀ алициклическую группу; L³ представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-; R¹, R², R³ и X имеют значение, такое как в пункте 1; и a15, a16 и a24 представляют собой соединения, в которых карбонильная группа на Y¹ защищена как ацеталь.)

[0138] [Стадия 5-1: Реакция сочетания]

Соединение a24 получают путем реакции сочетания соединения a22 с соединением a15 или a16 в присутствии катализатора и основания. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают карбонат натрия и карбонат калия. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают смешанный растворитель из 1,2-диметоксиэтана и воды. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 20°C до 150°C. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0139] [Стадия 5-2: Реакция деацетализации]

Соединение a25 получают путем взаимодействия соединения a24 с различными кислотами в подходящем растворителе. Примеры кислоты включают хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту и серную кислоту. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п.,

перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран или ацетон. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0140] [Стадия 5-3: Реакция гидрирования]

Соединение a26 получают восстановлением соединения a25 в присутствии катализатора. В качестве восстановителя можно использовать, например, водород, соли муравьиной кислоты, такие как формиат аммония и гидразин. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как палладий, никель, родий, кобальт и платина, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают этилацетат, этанол или метанол. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0141] [Стадия 5-4: Реакция восстановления]

Соединение a23 получают восстановлением соединения a26 с использованием восстанавливающего агента в присутствии катализатора и/или основания. Реакция также может быть осуществлена с использованием только восстановителя. В качестве восстановителя можно использовать, например, водород, соли муравьиной кислоты, такие как формиат натрия, гидразин, боргидрид натрия или три-втор-бутилборгидрид лития и тому подобное. Примеры катализатора включают переходные металлы, такие как рутений, палладий, никель, родий, кобальт и платина, их соли, их комплексы и носители, такие как полимеры, на которые они нанесены. Основание соответствующим образом выбирают из оснований и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают трет-бутоксид калия, гидроксид калия и триэтиламин. Растворитель подходящим образом выбирают из растворителей и т.п., перечисленных ниже, и их примеры предпочтительно включают тетрагидрофуран, 2-пропанол, этанол, метанол или диметилформамид. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов и предпочтительно составляет от 30 минут до 24 часов. Температура реакции обычно составляет от -80°C до 200°C, и предпочтительно составляет от -80°C до 100°C. Более предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

[0142] Основания, используемые на каждой стадии вышеуказанных способов получения, должны быть соответствующим образом выбраны в зависимости от реакций, типов исходных соединений и тому подобное, и их примеры включают бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонат натрия и бикарбонат калия; щелочные карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия; фториды металлов, такие как фторид калия и фторид цезия; гидриды металлов, такие как гидрид натрия и гидрид калия; гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия и трет-

бутоксид натрия; металлоорганические основания, такие как бутиллитий, диизопропиламид лития и (бистриметилсилил)амид лития; и органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (DBU) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO).

[0143] Растворители, используемые на каждой стадии вышеуказанных способов получения, должны быть соответствующим образом выбраны в зависимости от реакций, типов исходных соединений и тому подобное, и их примеры включают спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; кетоны, такие как ацетон и метилкетон; галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид и хлороформы; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран (THF) и диоксан; ароматические углеводороды, такие как толуол, бензол и ксилол; алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан; сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат; амиды, такие как N, N-диметилформамид (DMF) и N-метил-2-пирролидон; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO); и нитрилы, такие как ацетонитрил, и один из этих растворителей может быть использован отдельно, или два или более из них могут быть смешаны для использования. Кроме того, в зависимости от типа реакций в качестве растворителя могут использоваться органические основания.

[0144] Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (1), или его промежуточные соединения могут быть выделены и очищены способами, известными специалистам в данной области. Их примеры включают экстракцию, разделение, переосаждение, колоночную хроматографию (например, колоночную хроматографию на силикагеле, ионообменную колоночную хроматографию или препаративную жидкостную хроматографию) или перекристаллизацию.

[0145] В качестве растворителя при перекристаллизации можно использовать, например, спиртовые растворители, такие как метанол, этанол или 2-пропанол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир; сложноэфирные растворители, такие как этилацетат; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол или толуол; кетоновые растворители, такие как ацетон; галогенированные растворители, такие как дихлорметан или хлороформы; углеводородные растворители, такие как гексан; апротонные растворители, такие как диметилформамид или ацетонитрил; вода; или их смешанные растворители. В качестве другого способа очистки можно использовать способ, описанный в *The Experimental Chemistry* (под редакцией *The Chemical Society of Japan, Maruzen*), vol. 1 и тому подобное. Кроме того, определение молекулярной структуры соединения по настоящему изобретению может быть легко выполнено путем ссылки на структуру, происходящую из каждого исходного соединения, и с помощью спектральных подходов, таких как ядерный магнитный резонанс, способ поглощения в инфракрасной области и спектроскопия кругового дихроизма, и масс-спектрометрии.

[0146] Кроме того, промежуточные соединения или конечные продукты в указанных выше способах получения также могут быть дериватизированы в другие

соединения, включенные в настоящее изобретение, путем надлежащего преобразования их функциональных групп, также, в частности, путем удлинения различных боковых цепей из аминогруппы, гидроксильной группы, карбонильной группы, атома галогена, или тому подобное, и после этого, при необходимости, путем проведения защиты и снятия защиты, описанных ниже. Преобразование функциональных групп и удлинение боковых цепей можно проводить обычными способами, которые обычно выполняются (например, см. *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) и тому подобное).

[0147] В качестве защитной группы для аминогруппы используют, например, алкилкарбонильную группу (например, ацетильную группу и пропионильную группу), формильную группу, фенилкарбонильную группу, алкилоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу и трет-бутоксикарбонильную группу), фенилоксикарбонильную группу, арилалкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонильную группу), тритильную группу, фталоильную группу, тозильную группу и бензил.

[0148] В качестве защитной группы для карбоксильной группы, используют, например, алкильную группу (например, метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, бутильную группу и трет-бутильную группу), фенильную группу, бензильную группу, тритильную группу и силильную группу (например, триметилсилильную группу и трет-бутилдиметилсилильную группу).

[0149] В качестве защитной группы для гидроксильной группы используют, например, метильную группу, трет-бутильную группу, аллильную группу, замещенную метильную группу (например, метоксиметильную группу и метоксиэтоксиметильную группу), этоксиэтильную группу, тетрагидропиранильную группу, тетрагидрофуранильную группу, тритильную группу, арилалкильную группу (например, бензильную группу), алкилкарбонильную группу (например, ацетильную группу и пропионильную группу), формильную группу, бензоильную группу, арилалкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонильную группу) и силильную группу (например, триметилсилильную группу и трет-бутилдиметилсилильную группу).

[0150] Защиту карбонильной группы можно осуществить путем превращения карбонильной группы в ациклический кеталь (диметилкеталь, диэтилкеталь или тому подобное) или в циклический кеталь (1,3-диоксолан, 1,3-диоксан, или тому подобное).

[0151] Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль может иметь асимметрию или может иметь заместитель, содержащий асимметричный углерод, и в таком соединении присутствуют оптические изомеры. Смеси этих изомеров, а также выделенные изомеры также включены в соединения по настоящему изобретению, и их можно получить обычными способами.

[0152] Примеры способа получения включают способ использования исходного сырья, имеющего асимметрическую точку, или способ введения асимметрии на

промежуточной стадии. Например, в случае оптических изомеров, используя оптически активное исходное сырье или проводя оптическое расщепление или тому подобное, на соответствующей стадии способа получения, можно получить оптические изомеры. Примеры способа оптического расщепления включают, когда соединение, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение имеет основную функциональную группу, способ диастереомеров, в котором соль образуется с использованием оптически активной кислоты (например, монокарбоновой кислоты, такой как миндальная кислота, N-бензилоксиаланин и молочная кислота; дикарбоновой кислотой, такой как винная кислота, о-диизопропилиденвинная кислота и яблочная кислота; или сульфоновой кислотой, такой как камфорсульфоновая кислота и бромкамфорсульфоновая кислота) в инертном растворителе (например, спиртовых растворителях, таких как метанол, этанол и 2-пропанол, эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир; сложноэфирном растворителе, таком как этилацетат; углеводородном растворителе, таком как толуол; апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или смешанном растворителе из двух или более, выбранных из указанных выше растворителей).

[0153] Когда соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (1), или его промежуточное соединение имеет кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, оптическое расщепление можно также осуществлять с использованием оптически активного амина (например, органического амина, такого как 1-фенилэтиламин, хинин, хинидин, цинхонидин, цинхонин и стрихнин) с образованием соли.

[0154] Температуру, при которой образуется соль, выбирают в диапазоне от -50°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно в диапазоне от 0°C до температуры кипения и более предпочтительно в диапазоне от комнатной температуры до температура кипения растворителя. Для улучшения оптической чистоты желательно, чтобы температура была повышена примерно до точки кипения растворителя. При отделении осажденной соли фильтрованием выход можно повысить путем охлаждения реакционного раствора по мере необходимости. Количество используемой оптически активной кислоты или амина находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 2,0 эквивалента по отношению к субстрату, и предпочтительно, подходит диапазон около 1 эквивалента. При необходимости оптически активную соль высокой чистоты можно получить путем перекристаллизации кристалла в инертном растворителе (например, в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол и 2-пропанол; в эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир; сложноэфирном растворителе, таком как этилацетат; углеводородном растворителе, таком как толуол; апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или смешанном растворителе из двух или более, выбранных из указанных выше растворителей). Кроме того, при необходимости, оптически расщепленную соль можно обработать кислотой или основанием согласно обычному способу для того, чтобы получить соединение в свободной форме.

[0155] Среди исходных материалов и промежуточных продуктов в способах

получения, описанных выше, те, способ получения которых явно не описан, являются коммерчески доступными соединениями или могут быть синтезированы из коммерчески доступных соединений способами, известными специалистам в данной области, или эквивалентными им способами.

[0156] Термин "расстройство или заболевание, в которое вовлечен TRPV1" относится к расстройству или заболеванию, вызванному повышенной активностью нервных клеток, экспрессирующих TRPV1, и его примеры включают дисфагию, боль, кожные заболевания, респираторные заболевания, заболевания органов пищеварения, урологические заболевания, диабет и ожирение. Примеры боли включают невропатическую боль, постгерпетическую невралгию и боль в связи с гонартрозом. Примеры кожных заболеваний включают псориаз, атопический дерматит, первичный гипергидроз и алопецию. Примеры респираторных заболеваний включают кашель и астму. Примеры заболеваний органов пищеварения включают острый гастрит, острые поражения слизистой оболочки желудка и недержание кала. Примеры урологических заболеваний включают цистит и гиперактивный мочевой пузырь. «Расстройство или заболевание, в которое вовлечен TRPV1», предпочтительно представляет собой дисфагию.

[0157] Настоящее раскрытие предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где композиция предназначена для лечения или профилактики дисфагии. "Дисфагия" означает состояние, при котором становится трудно жевать или глотать пищу или напитки из-за болезни, старения или других причин. Его конкретные примеры включают асинергию при глотании, затруднение при глотании, дисфагию, боль при глотании, афагию и крикофарингеальную мышечную дисфункцию. Также включает дисфагию вследствие цереброваскулярных заболеваний, таких как инфаркт мозга и кровоизлияние в мозг, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и ALS, и деменции, такой как болезнь Альцгеймера. Кроме того, это также включает ситуации, в которых функция глотания снижена вследствие терапевтических средств, таких как анальгетики, нейролептики, антигистаминные и антихолинергические средства.

[0158] Эффект соединения по настоящему изобретению на дисфагию можно оценить, используя функцию глотания животных с моделью дисфагии в качестве индикатора. Сообщалось, что, подобно дисфагии у людей, дисфагия возникает у старых животных, животных с моделью инфаркта мозга и животных с моделью болезнью Паркинсона, и эффект можно оценить на этих моделях. (*Dysphagia* (2014) 29: 61-67, *Dysphagia*. 2015 Jun; 30(3): 328-42, *Dysphagia*. 2013 Mar; 28(1): 95-104).

[0159] Следует отметить, что в настоящем изобретении «профилактика» представляет собой действие по введению активного ингредиента согласно по настоящему изобретению здоровому человеку, у которого не развилось заболевание или у которого проявляются слабо выраженные симптомы, и которое предназначено, например,

для предотвращения начала заболевания. «Лечение» представляет собой действие по введению активного ингредиента по настоящему изобретению человеку (пациенту), у которого врач диагностировал развитие заболевания.

[0160] Путь введения соединения по настоящему изобретению может представлять собой пероральное введение, парентеральное введение или интравенечное введение, и его суточная доза варьируется в зависимости от типа соединения, способа введения, симптома и возраста пациента и других факторов. Например, в случае перорального введения соединение по настоящему изобретению обычно можно вводить в дозе примерно от 0,01 до 1000 мг, еще более предпочтительно примерно от 0,1 до 500 мг на кг массы тела человека или млекопитающего, разделенных на от одной до нескольких доз. В случае парентерального введения, такого как, например, внутривенная инфузия, соединение по настоящему изобретению можно обычно вводить в дозе от примерно 0,01 мг до 300 мг, еще более предпочтительно от примерно 0,01 мг до 100 мг на кг массы тела человека или млекопитающего.

[0161] Соединение по настоящему изобретению можно вводить посредством перорального введения или парентерального введения, непосредственно или в виде состава с использованием подходящей лекарственной формы. Примеры лекарственных форм включают, но не ограничиваются ими, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкость, суспензию, инъекцию, пластырь и припарку. Лекарственные формы получают известными способами с использованием фармацевтически приемлемой добавки. В качестве добавки можно использовать эксципиент, разрыхлитель, связующее вещество, скользящее вещество, смазывающее вещество, покрывающий агент, солюбилизующий агент, солюбилизующее средство, загуститель, диспергатор, стабилизатор, подсластитель, отдушку, и тому подобное в зависимости от назначения. В частности, их примеры включают лактозу, маннит, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана и тальк.

[0162] Соединение по настоящему изобретению можно вводить в комбинации со средством, которое потенциально улучшает функцию глотания, и его можно вводить для лечения или предотвращения дисфагии. Примеры таких средств включают препарат L-дофу при болезни Паркинсона, препарат иммуноглобулина при спорадическом миозите с включенными тельцами и миглустат, ингибитор глюкозилцерамидсинтазы, при болезни Ниманна-Пика типа С, а также ингибитор АСЕ, цилостазол, ницерголин и хангекобокуто как лекарственное средство, потенциально улучшающий глотательный рефлекс. В настоящем описании лекарственные средства, которые можно использовать в сочетании с соединением по настоящему изобретению, обозначаются аббревиатурой другие средства.

[0163] Продолжительность введения соединения по настоящему изобретению и дополнительного средства не ограничена, и их можно вводить объекту введения

одновременно или можно вводить в разное время. Альтернативно, соединение по настоящему изобретению и дополнительное средство могут быть объединены в комбинированное средство. Дозировка дополнительного средства может быть соответствующим образом подобрана на основе клинически используемой дозы. Кроме того, соотношение смешивания соединения по настоящему изобретению и дополнительного средства может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от объекта введения, пути введения, целевого заболевания, симптома, комбинации и других факторов. Например, когда объектом введения является человек, можно использовать от 0,01 до 100 частей по массе дополнительного средства на 1 часть по массе соединения по настоящему изобретению. Его также можно использовать в сочетании со средством (дополнительным средством), таким как противорвотное средство, снотворное и противосудорожное средство, с целью подавления его побочных эффектов.

[0164] В настоящем описании термин «или» используется, когда можно использовать «по меньшей мере один или более» элементов, перечисленных в тексте. То же самое относится и к «или». Когда в настоящем описании указано как «в пределах диапазона между двумя значениями», этот диапазон включает также сами два значения.

[0165] Ссылки, цитируемые в настоящем документе, включая научную литературу, патенты и заявки на патенты, настоящим полностью включены в качестве ссылки в той же степени, как если бы каждая из них была конкретно описана в настоящем документе.

[0166] Настоящее изобретение было описано выше с предпочтительными вариантами осуществления, показанными для простоты понимания. Далее настоящее изобретение будет описано на основе примеров, но приведенное выше описание и следующие примеры предоставлены исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Соответственно, объем настоящего изобретения не ограничивается вариантами осуществления или примерами, конкретно описанными в настоящем документе, а ограничивается только формулой изобретения.

Примеры

[0167] Далее настоящее изобретение будет объяснено дополнительно конкретно со ссылкой на ссылочные примеры, примеры и экспериментальные примеры, но настоящее изобретение, конечно, ими не ограничивается. Следует отметить, что названия соединений, приведенные в следующих ссылочных примерах и примерах, не обязательно соответствуют химической номенклатуре IUPAC.

[0168] Для упрощения описания описания в примерах и таблицах в примерах могут быть использованы сокращения, показанные ниже. В качестве аббревиатуры, используемой для заместителя, *pin* означает пинакол. Для символов, используемых для ЯМР, *s* означает синглет, *d* означает дублет, *dd* означает дублет дублетов, *t* означает триплет, *q* означает квартет, *m* означает мультиплет, *br* означает уширенный, *brs* означает уширенный синглет и *J* означает константу связывания.

[0169] Высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;

условия измерения для LCMS представляют собой нижеследующие, и наблюдаемое значение масс-спектрометрии [MS (m/z)] показано как MH^+ , и время удерживания показано как Rt (мин).

[0170] Условия измерения

Детектирующее устройство: детектор ACQUITY (R) SQ (Waters Corporation)

ВЭЖХ: ACQUITY UPLC (R) SYSTEM

Колонка: Waters ACQUITY UPLC (R) ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм)

Растворитель:

раствор А; 0,05% муравьиная кислота/ H_2O , раствор В; ацетонитрил

Условие градиента:

0,0-1,3 мин (линейный градиент от В 10% до 95%)

1,3-1,5 мин (В 10%)

Скорость потока: 0,8 мл/мин

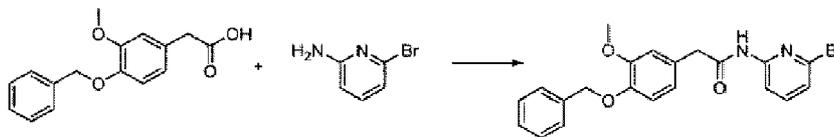
УФ: 220 нм и 254 нм

Температура колонки: 40°C

[0171] Ссылочный пример 1

2-[4-(Бензилокси)-3-метоксифенил]-N-(6-бромпиридин-2-ил)ацетамид

[Химическая формула 39]



Ссылочный пример 1

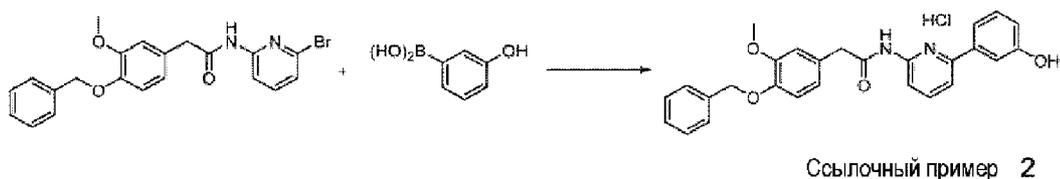
[0172] К раствору 4-бензилокси-3-метоксифенилуксусной кислоты (4,0 г) и 6-бромпиридин-2-амин (2,8 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (5,1 мл) и 50% ангидрид пропилфосфоновой кислоты в растворе этилацетата (10,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли воду, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением ссылочного примера 1 (4,0 г).

LC-MS, m/z; 427,08 ($M+H$)⁺ ESI, Rt; 1,071 (мин)

[0173] Ссылочный пример 2

2-[4-(Бензилокси)-3-метоксифенил]-N-[6-(3-гидроксифенил)пиридин-2-ил]ацетамид гидрохлорид

[Химическая формула 40]



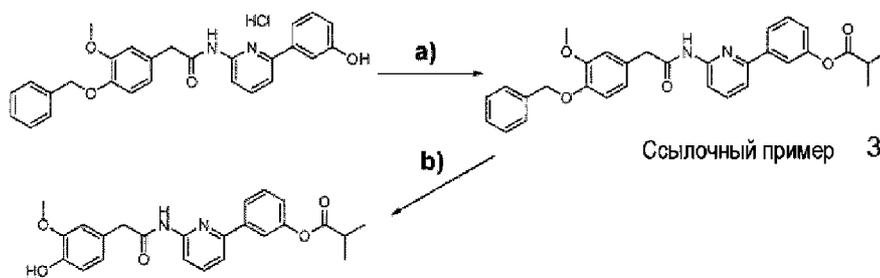
[0174] К раствору 2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-N-(6-бромпиридин-2-ил)ацетамида (8,61 г), 3-гидроксифенилбороновой кислоты (3,06 г), и карбоната калия (5,57 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (200 мл)/воде (40 мл) добавляли дихлорбис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)палладий(II) (0,71 г), и смесь подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, затем добавляли этилацетат и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Добавляли активированный уголь, смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении, и в полученный неочищенный продукт добавляли тетрагидрофуран (100 мл). После этого добавляли 4 моль/л раствора хлористого водорода в циклопентилметиловом эфире (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После концентрирования реакционного раствора полученное твердое промывали диэтиловым эфиром с получением ссылочного примера 2 (8,58 г).

LC-MS, m/z; 441,25 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,998 (мин)

[0175] Пример 1 и Ссылочный пример 3

3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноат

[Химическая формула 41]



Пример 1

[0176] а) Получение 3-(6-{2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]ацетамидо}пиридин-2-ил)фенил 2-метилпропаноата (Ссылочный пример 3)

К раствору 2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-N-[6-(3-гидроксифенил)пиридин-2-ил]ацетамид гидрохлорида (1,0 г) и триэтиламин (0,791 мл) в тетрагидрофуране (23 мл) добавляли изобутирилхлорид (0,263 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду, затем смесь экстрагировали этилацетатом, и затем органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта ссылочного примера 3.

LC-MS, m/z; 511,34 (M+H)⁺ ESI, Rt; 1,234 (мин)

[0177] б) Получение 3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноата (Пример 1)

К раствору 3-(6-{2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]ацетиламино}пиридин-2-ил)фенил 2-метилпропаноата (1,159 г) в этилацетате (30 мл) добавляли палладий-активированный уголь (Pd 20%) (1,0 г), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор продували азотом, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении, и гексан добавляли к остатку, полученному таким образом, с получением неочищенного твердого продукта. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением примера 1 (352 мг).

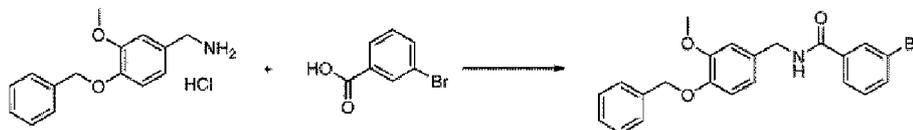
LC-MS, m/z; 421,2 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,993 (мин)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,07 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J=1.4, 7,8 Hz), 7,83-7,79 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,48 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,14-7,10 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,81 (1H, dd, J=2,0, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,86 (3H, s), 3,67 (2H, s), 2,86 (1H, p, J=6,9 Hz), 1,33 (6H, d, J=6,8 Hz).

[0178] Ссылочный пример 4

N-{{4-(Бензилокси)-3-метоксифенил}метил}-3-бромбензамид

[Химическая формула 42]



Ссылочный пример 4

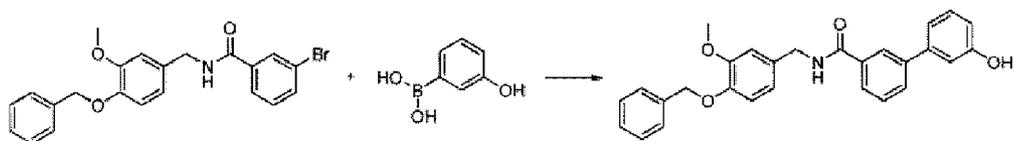
[0179] К раствору 4-(бензилокси)-3-метоксифенилметанамин гидрохлорида (5,0 г), и 3-бромбензойной кислоты (3,95 г), и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (6,8 г) в диметилформамиде (36 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (6,87 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли воду, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирующий раствор: гексан:этилацетат), и полученное твердое вещество промывали гексаном с получением ссылочного примера 4 (8,0 г).

LC-MS, m/z; 426,13 (M+H)⁺ ESI, Rt; 1,029 (мин)

[0180] Ссылочный пример 5

N-{{4-(Бензилокси)-3-метоксифенил}метил}-3'-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид

[Химическая формула 43]



Ссылочный пример 5

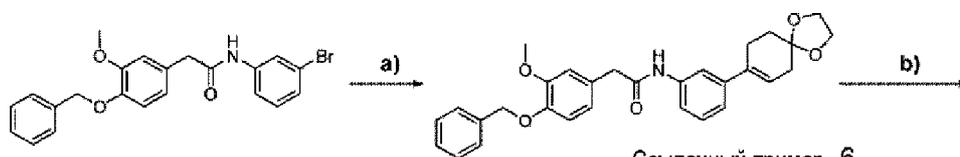
[0181] К раствору 1,2-диметоксиэтана (70 мл) / воды (7 мл) добавляли N-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]метил}-3-бромбензамид (3,0 г), 3-гидроксифенилбороновую кислоту (1,65 г), (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II) (0,575 г), и карбонат цезия (4,59 г), и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит, добавляли этилацетат, и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирующий раствор; гексан:этилацетат), и полученное твердое вещество промывали раствором гексаном/этилацетатом=10:1 с получением ссылочного примера 5 (2,62 г).

LC-MS, m/z; 440,30 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,955 (мин)

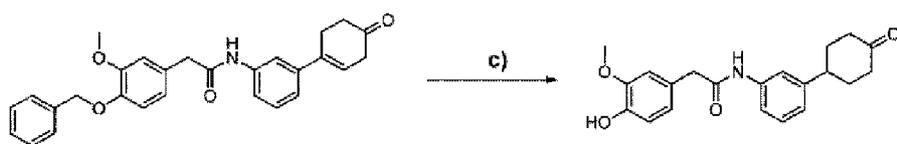
[0182] Ссылочные примеры 6-8

2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-N-(3-(4-оксоциклогексил)фенил)ацетамид

[Химическая формула 44]



Ссылочный пример 6



Ссылочный пример 7

Ссылочный пример 8

[0183] а) Получение 2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-N-[3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-84-ил)фенил]ацетамида (Ссылочный пример 6)

К раствору 2-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)-N-(3-бромфенил)ацетамида (500 мг), пинаколового эфира 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-фенилбороновой кислоты (343 мг) и карбоната калия (486 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) / воде (1 мл) добавляли дихлорбис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)палладий(II) (42 мг), и смесь подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали, добавляли хлороформ и органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт (693 мг) ссылочного примера 6

использовали для следующей реакции, как есть.

LC-MS, m/z; 486,37 (M+H)⁺ ESI, Rt; 1,058 (мин)

[0184] б) Получение 2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-N-(4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (Ссылочный пример 7)

К раствору неочищенного продукта (693 мг) 2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-N-[3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-84-ил)фенил]ацетамида в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 5 моль/л хлористоводородной кислоты (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли воду, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт (570 мг) ссылочного примера 7 использовали для следующей реакции, как есть.

LC-MS, m/z; 442,31 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,982 (мин)

[0185] с) Получение 2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-N-(3-(4-оксоциклогексил)фенил)ацетамида (Ссылочный пример 8)

К раствору неочищенного продукта (570 мг) 2-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-N-(4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида в этилацетате (10 мл) добавляли палладий-активированный уголь (Pd 20%) (250 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционный раствор продували азотом, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли диэтиловый эфир, и получали ссылочный пример 8 (202 мг) путем отделения осажденного твердого вещества фильтрованием.

LC-MS, m/z; 354,14 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,678 (мин)

[0186] Ссылочный пример 9

N-{3-[(цис)-4-гидроксициклогексил]фенил}-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамид

[Химическая формула 45]



Ссылочный пример 9

[0187] К раствору дихлорбис(трифенилфосфин)(1,2-этандин)рутения (II) (492 мг) в 2-пропанол (115 мл) добавляли трет-бутоксид калия (2,92 г) и тетрагидрофуран (115 мл). Затем добавляли ссылочный пример 8 (2,3 г) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Реакционный раствор продували азотом, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали 1 моль/л хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, и полученный остаток затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирующий раствор;

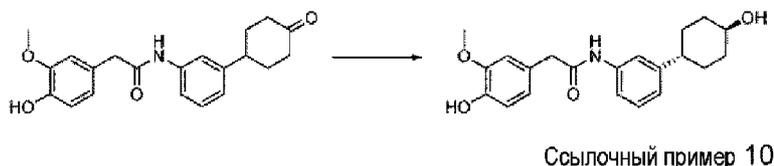
гексан:этилацетат) с получением ссылочного примера 9 (1,2 г).

LC-MS, m/z; 356,3 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,683 (мин)

[0188] Ссылочный пример 10

N-{3-[(транс)-4-гидроксициклогексил]фенил}-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамид

[Химическая формула 46]



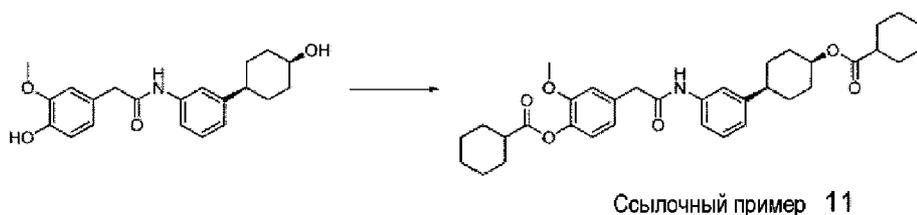
[0189] К раствору 2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-N-(3-(4-оксоциклогексил)фенил)ацетамида (500 мг) в тетрагидрофуране (14 мл) добавляли боргидрид натрия (107 мг). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 1,5 часов, к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, смесь экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали метил-трет-бутиловым эфиром с получением ссылочного примера 10 (276 мг).

LC-MS, m/z; 356,2 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,632 (мин)

[0190] Ссылочный пример 11

4-[2-(3-[(цис)-4-[(Циклогексанкарбонил)окси]циклогексил]анилино)-2-оксоэтил]-2-метоксифенил циклогексанкарбоксилат

[Химическая формула 47]

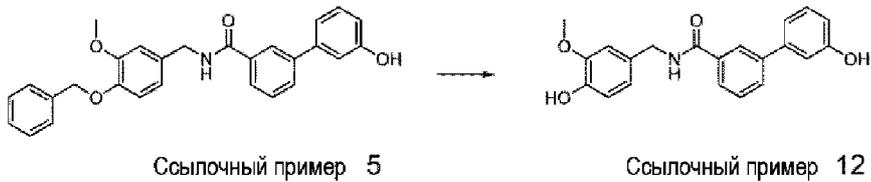


[0191] К раствору N-{3-[(цис)-4-гидроксициклогексил]фенил}-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамида (1,0 г) и триэтиламина (1,6 мл) в тетрагидрофуране (14 мл) добавляли циклогексанкарбонилхлорид (1,1 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 4 дней, к реакционному раствору добавляли воду, смесь экстрагировали хлороформом, и полученный органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирующий раствор; гексан:этилацетат), и полученное твердое вещество промывали гексаном с получением ссылочного примера 11 (1,05 г).

LC-MS, m/z; 576,39 (M+H)⁺ ESI, Rt; 1.436 (мин)

[0192] Ссылочный пример 12

3'-гидрокси-N-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил][1,1'-бифенил]-3-карбоксамид
[Химическая формула 48]



[0193] К раствору N-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]метил}-3'-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (250 мг) в этилацетате (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли палладий-активированный уголь (Pd 20%) (50 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор продували азотом, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении, и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирующий раствор; гексан:этилацетат) с получением ссылочного примера 18 (171 мг).

LC-MS, m/z; 350,2 (M+H)⁺ ESI, Rt; 0,684 (мин)

[0194] Ссылочные примеры 13-19

Соединения, представленные в таблице 1, получали таким же способом, как в ссылочном примере 12, с использованием соответствующих исходных соединений.

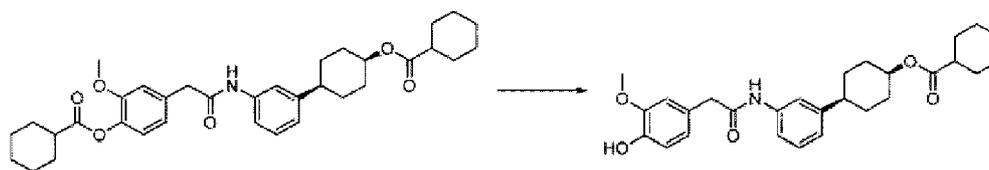
[0195] [Таблица 1]

Ссылочный пример No.	Структурная формула и LC-MS
13	
	m/z; 350.1 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.688 (мин)
14	
	m/z; 350.4 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.930 (мин)
15	
	m/z; 351.2 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.415 (мин)
16	
	m/z; 351.2 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.684 (мин)
17	
	m/z; 368.1 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.723 (мин)
18	
	m/z; 351.2 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.570 (мин)
19	
	m/z; 351.2 (M+H) ⁺ ESI, Rt; 0.680 (мин)

[0196] Пример 2

цис-4-{3-[2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)ацетида]фенил}циклогексил
циклогексанкарбоксилат

[Химическая формула 49]



Пример 2

[0197] К раствору 4-[2-(3-((цис)-4-((циклогексанкарбонил)окси)циклогексил)анилино)-2-оксоэтил]-2-метоксифенил циклогексанкарбоксилата (0,91 г) в 2-пропаноле (330 мл) добавляли 28-30% водного аммиака (110 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 1 дня, к реакционному раствору добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты, смесь экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. После этого, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением примера 2 (469 мг).

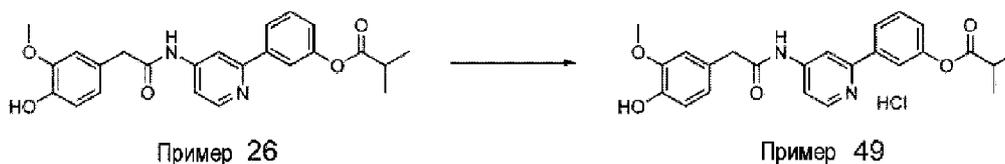
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.45 (1H, t, $J=1,8$ Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=2,0, 6,0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 5.04 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.63-2.54 (1H, m), 2.42-2.33 (1H, m), 2.00-1.89 (4H, m), 1.85-1.63 (9H, m), 1.55-1.43 (2H, m), 1.43-1.25 (3H, m).

LC-MS, m/z ; 466,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ESI, Rt; 1,134 (мин)

[0198] Пример 49

3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноат гидрохлорид

[Химическая формула 50]



[0199] К смешанному раствору 3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетиламино]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноата (2,5 г) в этилацетате (50 мл) / тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 4 моль/л хлористого водорода, раствор этилацетата (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре. После концентрирования реакционного раствора полученное твердое промывали диэтиловым эфиром с получением примера 49 (1,97 г).

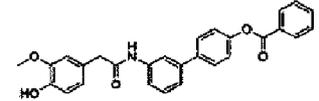
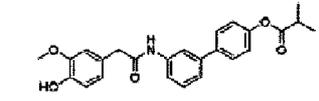
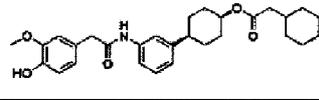
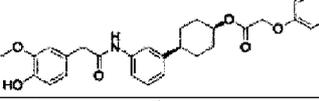
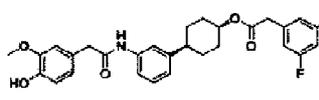
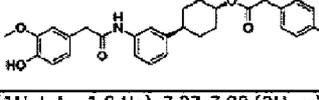
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.51 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.63-7.58 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J=2.6, 7.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.81-6.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.70 (2H, s), 2.87 (1H, p, $J=7.0$ Hz), 1.33 (6H, d, $J=7.2$ Hz).

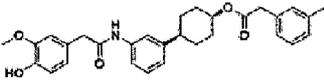
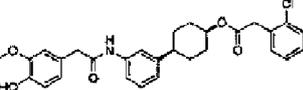
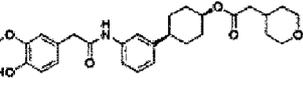
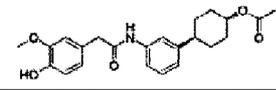
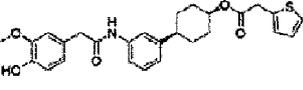
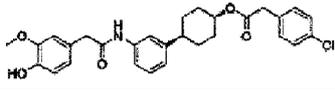
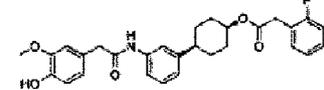
LC-MS, m/z ; 421,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ESI, Rt; 0,707 (мин)

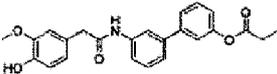
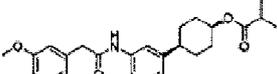
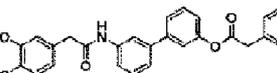
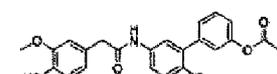
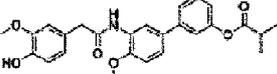
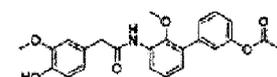
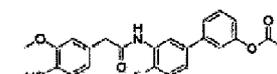
[0200] Примеры 3-48

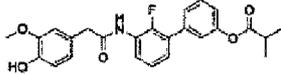
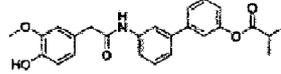
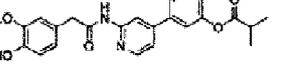
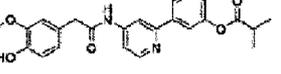
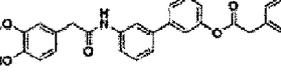
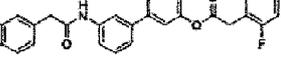
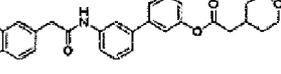
Соединения, представленные в таблице 2, получали таким же способом, как в примерах 1, 2 и 49 с использованием соответствующих исходных соединений.

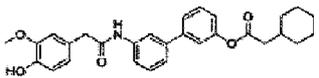
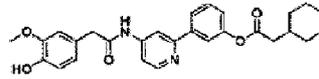
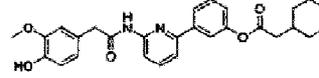
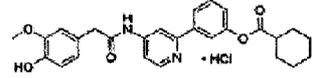
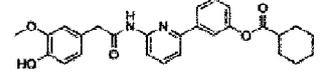
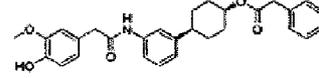
[0201] [Таблица 2]

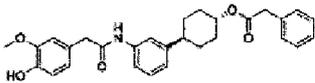
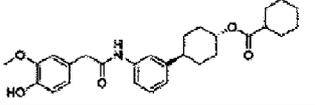
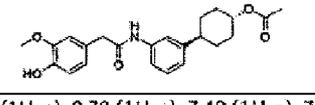
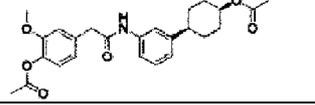
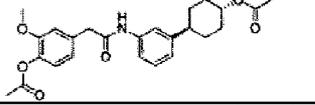
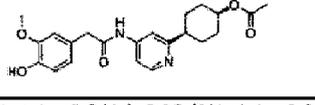
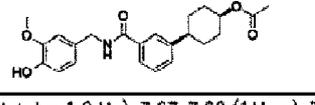
Пример No.	Структурная формула и ¹ H-ЯМР
3	 <p data-bbox="454 324 1348 414">(400 MHz, CD₃OD) δ: 8.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, s), 7.73-7.67 (3H, m), 7.60-7.53 (3H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.61 (2H, s).</p>
4	 <p data-bbox="454 537 1348 660">(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.85 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, td, J = 2.1, 7.2 Hz), 7.40-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.61 (2H, s), 2.84 (1H, p, J = 7.1 Hz), 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz).</p>
5	 <p data-bbox="454 784 1348 907">(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.47 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.94 (1H, s), 6.80-6.73 (2H, m), 5.06 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.58 (1H, t, J = 11.8 Hz), 2.24 (2H, d, J = 7.2 Hz), 1.97 (2H, d, J = 11.6 Hz), 1.87-1.61 (12H, m), 1.37-1.11 (3H, m), 1.09-0.95 (2H, m).</p>
6	 <p data-bbox="454 1030 1348 1108">(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.21-7.09 (5H, m), 7.05 (1H, s), 6.91-6.83 (4H, m), 6.77-6.72 (3H, m), 5.61 (1H, brs), 5.15 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.59 (2H, s), 2.45-2.35 (1H, m), 1.92 (2H, d, J = 10.4 Hz), 1.59-1.45 (6H, m).</p>
7	 <p data-bbox="454 1232 1348 1332">(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.41 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.34 (1H, td, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.99-6.94 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86-6.74 (3H, m), 5.07 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.57-2.52 (1H, m), 1.96-1.93 (2H, m), 1.72-1.60 (6H, m).</p>
8	 <p data-bbox="454 1456 1348 1561">(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.45 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.37-7.28 (3H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.07-7.02 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.04 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.59 (2H, s), 2.59-2.47 (1H, m), 1.96-1.90 (2H, m), 1.70-1.56 (6H, m).</p>

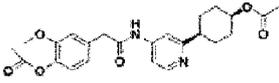
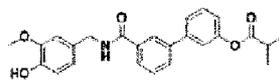
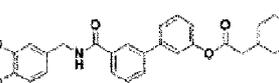
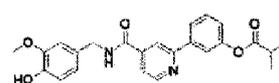
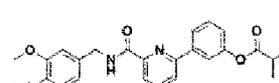
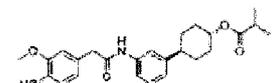
9	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.40 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.35-7.31 (1H, m), 7.23-7.09 (4H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.02 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.57-2.45 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.96-1.88 (2H, m), 1.70-1.55 (6H, m).</p>
10	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.41-7.36 (2H, m), 7.33-7.17 (5H, m), 6.96 (1H, s), 6.82-6.74 (3H, m), 5.06 (1H, s), 3.86-3.83 (5H, m), 3.58 (2H, s), 2.54-2.44 (1H, m), 1.97-1.88 (2H, m), 1.69-1.49 (6H, m).</p>
11	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.50 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.35-7.32 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.94 (1H, J = 1.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 6.75 (1H, d, 7.6 Hz), 5.08 (1H, s), 3.92 (2H, dd, J = 3.4, 10.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.43 (2H, dt, J = 2.0, 7.8 Hz), 2.64-2.54 (1H, m), 2.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.11-1.93 (3H, m), 1.83-1.64 (8H, m), 1.42-1.28 (2H, m)</p>
12	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.45 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.05 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.63-2.53 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.98 (2H, d, J = 10 Hz), 1.83-1.65 (6H, m).</p>
13	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.44 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.33-7.30 (1H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 6.94-6.90 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.06 (1H, s), 3.90 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.57-2.49 (1H, m), 2.00-1.92 (2H, m), 1.73-1.59 (6H, m)</p>
14	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.45 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.33-7.28 (5H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.04 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.59 (2H, s), 2.56-2.47 (1H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 1.69-1.55 (6H, m)</p>
15	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.37-7.31 (3H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.13-7.05 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.84-6.75 (3H, m), 5.05 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.74 (2H, d, J = 1.2 Hz), 3.58 (2H, s), 2.54-2.46 (1H, m), 1.97-1.89 (2H, m), 1.70-1.53 (6H, m).</p>

16	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.85 (1H, s), 7.56-7.31 (6H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.82-6.73 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.63 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.26-1.21 (3H, m).</p>
17	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.44 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.39-7.36 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.04 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.64-2.55 (2H, m), 2.01-1.94 (2H, m), 1.82-1.66 (6H, m), 1.20 (6H, d, $J = 7.2$ Hz).</p>
18	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.83 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.57-7.53 (1H, m), 7.50-7.27 (10H, m), 7.07-7.03 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.93 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.60 (2H, s).</p>
19	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (1H, s), 7.39-7.22 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.00-6.90 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73-6.65 (2H, m), 5.78 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.73 (1H, p, $J = 6.9$ Hz), 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz).</p>
20	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.35 (1H, td, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 6.94-6.91 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.79-6.74 (3H, m), 5.65 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.61 (2H, s), 2.74 (1H, p, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz).</p>
21	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (1H, td, $J = 1.4, 8.0$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.99-6.93 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.80-6.75 (2H, m), 5.65 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.02 (3H, s), 2.73 (1H, p, $J = 6.9$ Hz), 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz).</p>
22	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (1H, dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.34-7.31 (2H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.77-6.73 (2H, m), 5.66 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.47 (1H, p, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (6H, d, $J = 7.2$ Hz).</p>

23	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.12-6.97 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.77-6.72 (2H, m), 5.71 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.73 (1H, p, J = 7.0 Hz), 1.24 (6H, d, J = 7.2 Hz).</p>
24	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.86-7.84 (1H, m), 7.55 (1H, td, J = 1.8, 8.0 Hz), 7.51-7.43 (2H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.08-7.04 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.85 (1H, p, J = 7.0 Hz), 1.32 (6H, d, J = 7.2 Hz).</p>
25	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 0.4, 5.2 Hz), 8.02 (1H, s), 7.46 (1H, td, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 1.4, 5.6 Hz), 7.10-7.06 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77-6.73 (2H, m), 6.09 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.76 (1H, p, J = 7.0 Hz), 1.27 (6H, d, J = 7.2 Hz).</p>
26	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.51 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.80-7.76 (2H, m), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.8, 5.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.11-7.09 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.84-6.79 (2H, m), 5.67 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.82-2.78 (1H, m), 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz).</p>
27	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49-7.25 (7H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.02 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.81-6.74 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.33 (3H, s).</p>
28	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.83 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.57-7.53 (1H, m), 7.50-7.30 (7H, m), 7.20-7.05 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82-6.74 (2H, m), 3.99 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.60 (2H, s).</p>
29	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.86-7.85 (1H, m), 7.56-7.30 (6H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.82-6.74 (2H, m), 3.95 (2H, dd, J = 3.4, 10.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.47 (2H, dt, J = 2.1, 11.6 Hz), 2.56 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.20-2.10 (1H, m), 1.81-1.74 (2H, m), 1.49-1.37 (2H, m).</p>

30	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.84 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, td, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.51-7.33 (4H, m), 7.29 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.07-7.03 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.48 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.95-1.82 (3H, m), 1.80-1.67 (3H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.16-1.06 (2H, m).</p>
31	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76-7.64 (3H, m), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.81-6.77 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.42 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.96-1.78 (3H, m), 1.75-1.62 (3H, m), 1.35-1.00 (5H, m).</p>
32	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, brs), 7.74-7.71 (2H, m), 7.61 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.43-7.39 (2H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.83-6.80 (2H, m), 5.70 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.43 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.96-1.82 (3H, m), 1.77-1.64 (3H, m), 1.37-1.14 (3H, m), 1.12-1.01 (2H, m).</p>
33	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 6.8 Hz), 7.74-7.71 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.81-6.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.74 (2H, s), 2.70-2.61 (1H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.49-1.27 (3H, m).</p>
34	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, brs), 7.76-7.70 (2H, m), 7.60 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.85-6.81 (2H, m), 5.65 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.67 (2H, s), 2.56 (1H, tt, J = 3.6, 11.2 Hz), 2.11-2.02 (2H, m), 1.85-1.77 (2H, m), 1.72-1.66 (1H, m), 1.64-1.53 (2H, m), 1.42-1.26 (3H, m).</p>
35	 <p>(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.27-7.21 (4H, m), 7.17-7.12 (4H, m), 7.05 (1H, brs), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.81-6.74 (3H, m), 5.61 (1H, brs), 5.01 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.44-2.35 (1H, m), 1.92-1.81 (2H, m), 1.57-1.45 (6H, m).</p>

36	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.41 (1H, s), 7.37-7.16 (7H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 6.79-6.72 (2H, m), 4.80-4.71 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.56-2.46 (1H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.95-1.87 (2H, m), 1.65-1.45 (4H, m).</p>
37	 <p>(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.67 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.93-6.87 (2H, m), 6.69 (2H, s), 4.71-4.60 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.30-2.22 (1H, m), 1.99-1.91 (2H, m), 1.85-1.74 (4H, m), 1.68-1.21 (12H, m).</p>
38	 <p>(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.67 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.92-6.88 (2H, m), 6.69 (2H, s), 4.70-4.60 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.01-1.92 (5H, m), 1.84-1.77 (2H, m), 1.53-1.43 (4H, m).</p>
39	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 5.07-5.03 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, s), 2.63-2.54 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.02-1.95 (2H, m), 1.86-1.65 (6H, m).</p>
40	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.43 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 4.78-4.69 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.57-2.48 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.11-2.05 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.96-1.88 (2H, m), 1.66-1.46 (4H, m).</p>
41	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 8.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.50-7.44 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.77-6.75 (2H, m), 5.08-5.04 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.61 (2H, s), 2.78-2.69 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.04-1.66 (8H, m).</p>
42	 <p>(400 MHz, CD₃OD) δ: 7.74 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.44-7.35 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.06 (1H, s), 4.48 (2H, s), 3.84 (3H, s), 2.73-2.64 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.92-1.67 (6H, m).</p>

43	 (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.29 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49-7.45 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 5.08-5.04 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.72 (2H, s), 2.79-2.69 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.04-1.96 (2H, m), 1.94-1.82 (2H, m), 1.79-1.67 (4H, m).
44	 (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.10 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.82 (1H, td, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.82-7.79 (1H, m), 7.59-7.53 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.51 (2H, s), 3.84 (3H, s), 2.85 (1H, p, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, J = 6.8 Hz).
45	 (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.10 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58-7.46 (3H, m), 7.85 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.50 (2H, s), 3.84 (3H, s), 2.48 (2H, d, J = 7.6 Hz), 1.94-1.66 (6H, m), 1.40-1.21 (3H, m), 1.14-1.07 (2H, m).
46	 (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.57 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.24 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.78 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.4, 5.0 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.21-7.17 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.52 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.86 (1H, p, J = 6.8 Hz), 1.33 (6H, d, J = 6.4 Hz).
47	 (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.10-8.01 (4H, m), 7.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16, (1H, dd, J = 2.8, 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.57 (2H, s), 3.84 (3H, s), 2.86 (1H, p, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, J = 7.2 Hz).
48	 (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.67 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.50-7.46 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.94-6.87 (2H, m), 6.69 (2H, s), 4.70-4.60 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.00-1.91 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.58-1.39 (4H, m), 1.07 (6H, d, J = 7.2 Hz).

[0202] Экспериментальные примеры

Далее показаны результаты фармакологических испытаний репрезентативных соединений по настоящему изобретению и описаны фармакологические действия таких соединений; однако настоящее изобретение не ограничивается этими экспериментальными примерами.

[0203] Экспериментальный пример 1: Оценка агонистических свойств с использованием клеток, транзистентно экспрессирующих TRPV1 человека

(1) Получение клеток, транзистентно экспрессирующих TRPV1 человека

Клетки, транзистентно экспрессирующих TRPV1 человека, были созданы и

подвергнуты культивированию. В частности, клетки HEK293 (cat# CCL-82,2, ATCC) использовали в качестве клеток-хозяев. TRPV1 человека и апоэқворин транзистентно экспрессировали путем введения вектора экспрессии клеток млекопитающих pcDNA3.1 (cat# v790-20, Invitrogen), в который был вставлен ген TRPV1 (GenBank NP_542435.2).

В качестве среды использовали среду Игла в модификации Дульбекко (DMEM) (cat# 11550-043, Thermo Fisher Scientific), содержащую 10% инактивированной фетальной бычьей сыворотки (cat# 10270-106, Thermo Fisher Scientific), и посев осуществляли в чашках для тканевых культур (cat# 3020-100, Iwaki). Во время культивирования клетки собирали каждые 2-3 дня, обрабатывая PBS, содержащим 10% раствор 2,5 г/л-трипсин/1 моль/л EDTA, феноловый красный (cat# 32777-44, Nacalai Tesque), и проводили пассирование.

Через три дня после пассирования клетки собирали с обработкой 10% трипсином-PBS в состоянии приблизительно 80% конфлюентности, суспендировали в среде DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, до 4000 клеток/35 мкл/лунку, и высевали в 384-луночные планшеты (cat# 353962, FALCON).

На следующий день после посева добавляли Viviren (cat# E6492, Promega) (15 мкл/лунку) до конечной концентрации 4,5 мкМ/HBSS (cat# 14065-056, Thermo Fisher Scientific) / 90 мМ HEPES (cat# 17514-15, Nacalai Tesque) / 0,1% BSA (cat# 01281-84, Nacalai Tesque), и после центрифугирования образцы оставляли стоять при комнатной температуре в течение 2 часов в условиях светозащиты.

[0204] (2) Получение исследуемых соединений

Для исследуемых соединений получали растворы диметилсульфоксида с концентрацией, в 1000 раз превышающей конечную концентрацию, и из этих растворов получали растворы с концентрацией, в 10 раз превышающей конечную концентрацию, с Hanks/20 ммоль/л HEPES/0,1% BSA (cat# 01281-84, Nacalai Tesque).

[0205] (3) Оценка TRPV1-агонистических свойств

FDSS7000 (Hamamatsu Photonics К.К.) использовали для обнаружения сигналов люминесценции, стимулированных агонистом TRPV1. Исследуемые соединения добавляли в планшеты, на которые добавляли клетки и люминесцентные субстраты. Измеряли сигналы люминесценции (центральная длина волны: 465 нм) после добавления исследуемых соединений и рассчитывали Rlu (Max - Min). Данные по TRPV1-агонистической активности репрезентативных соединений показаны в таблицах 3 и 4.

[0206] [Таблица 3]

Пример	TRPV1 EC ₅₀ (нМ)	Пример	TRPV1 EC ₅₀ (нМ)	Пример	TRPV1 EC ₅₀ (нМ)
1	2.6	2	4.5	3	340.7
4	33.6	5	61.2	6	5.3
7	5.6	8	6.1	9	2.0
10	4.8	11	21.3	12	6.3
13	9.0	14	6.3	15	4.6
16	6.3	17	2.6	18	5.4
19	2.7	20	35.1	21	6753.0
22	6.8	23	15.2	24	3.9
25	38.0	26	2.3	27	11.1
28	8.8	29	13.2	30	7.2
31	14.9	32	11.6	33	12.5
34	12.8	35	8.2	36	57.5
37	73.1	38	18.9	39	282.4
40	480.1	41	95.1	42	83.1
43	3079.0	44	10.2	45	31.3
46	4.3	47	148.3	48	32.1

[0207] [Таблица 4]

Ссылочный пример	TRPV1 EC ₅₀ (нМ)	Ссылочный пример	TRPV1 EC ₅₀ (нМ)	Ссылочный пример	TRPV1 EC ₅₀ (нМ)
9	2688	10	8062	12	3292
13	606	14	1654	15	4562
16	1005	17	7017	18	6107
19	2720				

[0208] Как показано в приведенных выше таблицах, соединения по настоящему изобретению проявляли TRPV1-агонистическую активность в оценочном тесте TRPV1-агонистических свойств. В частности, примеры 1, 2, 9, 10, 15, 17, 19, 24, 26 и 46 проявляли более сильную активность в отношении TRPV1. В частности, примеры 1, 2, 9, 10, 15, 17, 19, 24, 26 и 46 проявляли более сильную TRPV1-агонистическую.

[0209] Экспериментальный пример 2: Оценка улучшающего эффекта глотания в модели дисфагии, вызванной галоперидолом у крыс

Этот тест предназначен для оценки эффекта улучшения дисфагии лекарственных средств. Галоперидол вызывает снижение глотательного рефлекса из-за ингибирования дофаминовых рецепторов D2 и поэтому используется не только в качестве модели дисфагии, вызванной такими лекарственными средствами, как нейролептики, но и в качестве модели дисфагии в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, и как модель другой дисфагии, при которой снижен глотательный рефлекс. Галоперидол вводили самцам крыс Crl:CD(SD) (8 крыс в группе, возраст 8 недель, масса тела от 280 до 310 г: на момент прибытия). В частности, его вводили подкожно в спину с помощью полипропиленового одноразового шприца (Terumo Corporation), оснащенного инъекционной иглой 23G (Terumo Corporation). Объем

вводимой жидкости рассчитывали из расчета 5 мл/кг на основе массы тела, ближайшей ко дню введения, и количество введений составляло два раза в день (с интервалом 12 ± 2 часа) в течение 7 дней, всего 14 раз, для создания моделей. Количество глотаний измеряли утром на следующий день после 7-го дня введения. Анестетик вводили животным внутривентриально с помощью полипропиленового одноразового шприца (Terumo Corporation), оснащенного инъекционной иглой 25 g (Terumo Corporation) [объем вводимой жидкости: рассчитан из расчета 2,3 мл/кг массы тела на этот день. Кетамин (90 мг/кг) и ксилазин (10 мг/кг) содержались]. После индукции анестезии животных стригли ножницами под челюстью и держали в лежачем положении на грелке при температуре 37°C для предотвращения движений конечностей. Зонд для крыс вводили животным один раз в рот и оставляли кончик зонда в глотке. Сохраняя это состояние, вводили 0,1 мл раствора для введения исследуемого вещества. После инъекции одно глотательное движение, вызванное глотательным рефлексом, оценивали как одно глотание. В каждом случае выполняли два измерения и рассчитывали среднее значение первого и второго измерений. Следует отметить, что в качестве носителя использовали 0,01% этанол. Результаты показаны на фиг.1.

[0210] Экспериментальный пример 3: Оценка вкусового отвращения к питьевой воде

Это исследование предназначено для оценки вкусового отвращения к лекарственным средствам. Исследование проводили, содержа крыс Crl:CD(SD) (8 крыс в группе, возраст 8 недель на момент прибытия) в домашних клетках, добавляя растворы исследуемых веществ в бутылки с водой. Получали две бутылки с водой на клетку, каждую заполняли носителем (стерильная вода, содержащая 0,05% этанола) и раствором исследуемого вещества, оставляли на ночь и измеряли количество воды, потребленной за этот период. Долю воды, потребленной с тестируемым веществом, рассчитывали из общего количества воды, потребленной из двух бутылок с водой, и проводили оценку вкусового отвращения. Можно оценить, что чем больше доля воды, потребляемой с исследуемым веществом, тем меньше вкусовое отвращение и тем меньше стимулирующие свойства, вызываемые исследуемым веществом. Результаты представлены в таблице 5.

[0211] [Таблица 5]

% Носитель	капсаицин	Пример 12	Пример 2	Пример 26	Пример 1
Носитель	100	100	100	100	100
0.3 мкМ	71	–	–	–	–
1 мкМ	13	103	94	113	90
3 мкМ	9	31	80	86	66
10 мкМ	–	22	71	55	35

[0212] Экспериментальный пример 4: Оценочный тест на метаболическую стабильность к S9

Соединения добавляли к реакционному раствору, в котором фракция S9 печени

была разведена фосфатным буфером, и начинали инкубацию при 37°C (конечная концентрация соединения 10 нМ, конечный объем 300 мкл). После инкубации в течение 15 минут реакцию останавливали добавлением реакционного раствора к ацетонитрилу и проводили центрифугирование. После фильтрации супернатанта через фильтр количество соединений определяли с помощью LC/MS/MS. Из количества полученных соединений рассчитывали остаточное содержание через 15 минут после начала реакции относительно количества соединений до начала реакции (0 минут). Результаты представлены в таблице 6.

[0213] [Таблица 6]

Пример	остаточное содержание (%)	Пример	остаточное содержание (%)
1	<1	2	1
3	<1	4	<1
5	90	6	1
7	100	8	89
9	88	10	67
11	91	12	2
13	89	14	11
15	69	16	<1
17	<1	18	<1
19	<1	20	<1
21	<1	22	<1
23	<1	24	<1
25	<1	26	<1
27	<1	28	<1
29	<1	30	<1
31	<1	32	2
33	<1	34	<1
44	<1	45	<1
46	<1	47	<1

[0214] Экспериментальный пример 5: Оценка эффекта увеличения глотания у здоровых крыс

Этот тест предназначен для оценки эффекта повышения глотательной функции лекарственных средств. Сообщалось, что индукция глотательного рефлекса у здоровых крыс с помощью воды, содержащей NaCl, подавляет количество глотательных движений, а повышение функции глотания оценивали с использованием растворителя, содержащего NaCl. После индукции анестезии у крыс-самцов линии Cpl:CD(SD) (от 7 до 8 крыс в группе, возраст 8-9 недель, масса тела от 280 до 310 г: на момент прибытия) животных стригли под челюстью с помощью машинки для стрижки и удерживали в положении лежа на грелке при температуре 37°C, для предотвращения движения конечностей. Зонд для крыс вводили в рот животным, а кончик зонда оставляли в глотке. В этих условиях раствор для введения исследуемого вещества вводили со скоростью 12 мл/ч в течение 10 секунд с помощью инфузионного насоса, и глотательные движения измеряли в течение 30

секунд от начала введения. Следует отметить, что в качестве носителя использовали физиологический раствор, содержащий 1% этанола и 0,1% Tween 80. Результаты представлены в таблице 7. Количество глотаний было значительно увеличено в группе с капсаицином, примером 12, примером 2 и примером 49 по сравнению с группой, которой вводили растворитель (критерий Даннетта: * указывает $P < 0,05$, ** указывает $P < 0,01$ и *** указывает $P < 0,001$).

[0215] [Таблица 7]

	среднее	стандартная ошибка
Носитель	3.1	0.8
капсаицин	14.1*	2.7
Пример 12	19.4**	2.7
Пример 2	17.8***	3.3
Пример 1	7.6	2.5
Пример 49	15.0*	3.1

[0216] Экспериментальный пример 6: Оценка в отношении десенсibilизации эффекта увеличения глотания у здоровых крыс

Известно, что агонисты TRPV1 вызывают десенсibilизацию TRPV1 при приеме в высоких дозах или многократно. Используя тот же способ, как в экспериментальном примере 5, исследовали эффект лекарственных средств на нормальную функцию глотания у крыс, чтобы вызвать десенсibilизацию. После индукции анестезии у крыс-самцов линии CrI:CD(SD) (от 7 до 8 крыс в группе, возраст 8-9 недель, масса тела от 280 до 310 г: на момент прибытия) животных стригли под челюстью с помощью машинки для стрижки и удерживали в положении лежа на грелке при температуре 37°C, для предотвращения движения конечностей. В рот животным вставляли зонд, а кончик зонда оставляли в глотке. В этих условиях раствор для введения исследуемого вещества вводили со скоростью 12 мл/ч в течение 10 секунд с помощью инфузионного насоса, и глотательные движения измеряли в течение 30 секунд от начала введения. После этого примерно через 5 минут был проведен тот же самый тест, и оценка была повторена в общей сложности пять раз. Следует отметить, что в качестве носителя использовали физиологический раствор, содержащий 1% этанола и 0,1% Tween 80. Результаты представлены в таблице 8. Для капсаицина количество глотаний было значительно снижено при 4-м и 5-м введениях по сравнению с 1-м введением (критерий Даннетта: ** указывает $P < 0,01$). С другой стороны, в примере 49 не было замечено существенной разницы.

[0217] [Таблица 8]

капсаицин (10 мкМ)	Первый раз	Второй раз	Третий раз	Четвертый раз	Пятый раз
Среднее	18.2	13.2	14	9.7**	9.5**
стандартная ошибка	1.6	2.1	2.7	2.2	2.4
Пример 49 (10 мкМ)	Первый раз	Второй раз	Третий раз	Четвертый раз	Пятый раз
Среднее	12.3	12.4	12.9	11.3	14.4
стандартная ошибка	1.0	1.4	1.4	1.3	1.6
Пример 49 (30 мкМ)	Первый раз	Второй раз	Третий раз	Четвертый раз	Пятый раз
Среднее	17.1	13.9	14.1	12.4	12.7
стандартная ошибка	1.1	2.0	2.4	2.6	2.1

[0218] Экспериментальный пример 7: Оценка в отношении теста на стимулирующие глаза свойства у здоровых крыс

Сообщалось, что агонисты TRPV1 обладают стимулирующими свойствами и что введение растворов агонистов TRPV1 в глаза может вызвать поведение вытирания. Стимулирующие свойства соединений исследовали на здоровых крысах. Крыс-самцов Crl:CD(SD) (5 крыс в группе, возраст 8 недель, масса тела от 271 до 320 г) содержали без анестезии, и с помощью микропипетки в правый глаз вводили по каплям 10 мкл. Животных немедленно возвращали в клетку для наблюдения и наблюдали за их вытиранием в течение 1 минуты. Количество поведений вытирания показано в таблице 9. Капсаицин значительно увеличивал количество поведений вытирания при концентрациях 30 мкМ и более (критерий Даннетта: * указывает $P < 0,05$ и ** указывает $P < 0,01$). С другой стороны, в примере 12, примере 2, примере 1 и примере 49 не наблюдалось существенной разницы.

[0219] [Таблица 9]

Группа	Контроль	капсаицин	Пример 2	Пример 12	Пример 1	Пример 49
концентрация (мкМ)	количество вытирания глаза (среднее \pm Стандартное отклонение)					
0	0.6 \pm 0.5	-				
1	-	2.0 \pm 2.3	0.6 \pm 0.9	-	-	0.0 \pm 0.0
3		0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 1.0	0.0 \pm 0.0
10		6.4 \pm 6.3*	1.6 \pm 2.2	1.0 \pm 1.7	0.0 \pm 0.0	0.2 \pm 0.4
30		6.4 \pm 4.4**	1.0 \pm 1.4	1.0 \pm 1.2	0.0 \pm 0.0	0.6 \pm 1.3
100		21.4 \pm 9.7**	6.0 \pm 5.0	1.4 \pm 1.3	0.6 \pm 1.3	2.0 \pm 4.5
300		-	-	1.6 \pm 0.5	0.8 \pm 1.1	-

[0220] Как описано выше, соединение по настоящему изобретению является мощным агонистом TRPV1 и демонстрирует эффект улучшения глотательного рефлекса в животной модели дисфагии, вызванной галоперидолом, используемой в качестве модели дисфагии. Поскольку он улучшает сниженный глотательный рефлекс путем антагонизации дофаминовых D2-рецепторов, он полезен в качестве терапевтического

средства при лекарственно-индуцированной дисфагии вследствие приема нейролептиков и других препаратов, а также при дисфагии вследствие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, цереброваскулярных заболеваний, при которых снижен глотательный рефлекс, и старения, например.

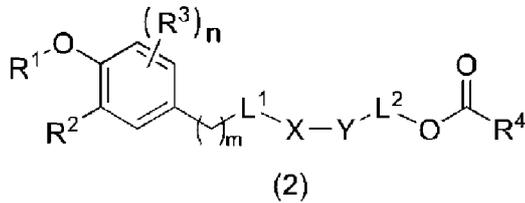
Промышленная применимость

[0221] Поскольку соединение по настоящему изобретению проявляет TRPV1-агонистические свойства, его можно использовать в качестве лекарственного средства для лечения дисфагии, вызванной средствами, дисфагии в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, и дисфагии, при которой глотательный рефлекс снижен из-за различных причин, таких как цереброваскулярные заболевания и старение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (2), или его фармацевтически приемлемая соль:

[Химическая формула 1]



где

R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, карбоксильной группы и $-NR^{11}R^{12}$), необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу или необязательно замещенную C_{6-10} арилкарбонильную группу;

R^2 представляет собой метоксигруппу, гидроксильную группу или атом водорода;

R^3 представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкоксигруппу, необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу или формильную группу;

R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{2-6} алкинильную группу, необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическая оксигруппа, необязательно замещенную C_{6-10} арилоксигруппа или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу;

когда R^4 представляет собой необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу, атом углерода в неарильном гетероцикле связан с карбонильной группой;

R^{11} представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C_{1-3} алкильную группу, формильную группу, необязательно замещенную C_{1-3} алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную C_{1-4} алкоксикарбонильную группу или необязательно замещенную C_{6-10} арилкарбонильную группу;

R^{12} представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C_{1-3} алкильную группу;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=S)-$, $-C(=S)-NH-$, $-NH-$

$C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$, $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ или $-O-C(=O)-NH-$;

L^2 представляет собой одинарную связь или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу;

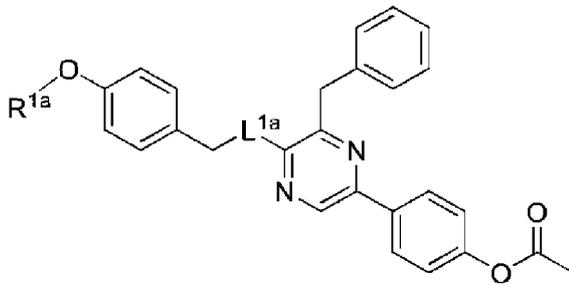
X представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную 6-членную гетероарильную группу;

Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенную 5-членную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную C_{3-7} алициклическую группу или необязательно замещенную 4-7-членную неарильную гетероциклическую группу; и

X и Y связаны по атому углерода на каждом кольце, при условии, что следующие соединения исключены:

1) соединение, представленное формулой (W-1):

[Химическая формула 2]



(W-1)

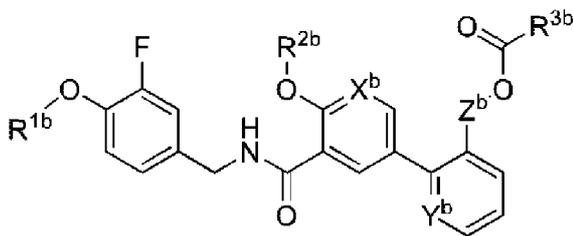
где

R^{1a} представляет собой атом водорода или ацетильную группу; и

L^{1a} представляет собой $-C(=O)-NH-$ или $-SO_2-NH-$;

2) соединение, представленное формулой (W-2):

[Химическая формула 3]



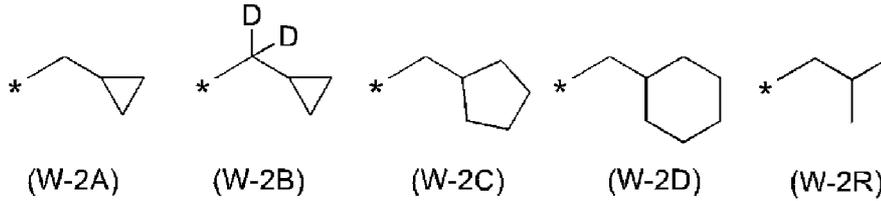
(W-2)

где

R^{1b} представляет собой метильную группу или $-CD_3$;

R^{2b} представляет собой следующую формулу (W-2A), (W-2B), (W-2C), (W-2D) или (W-2R):

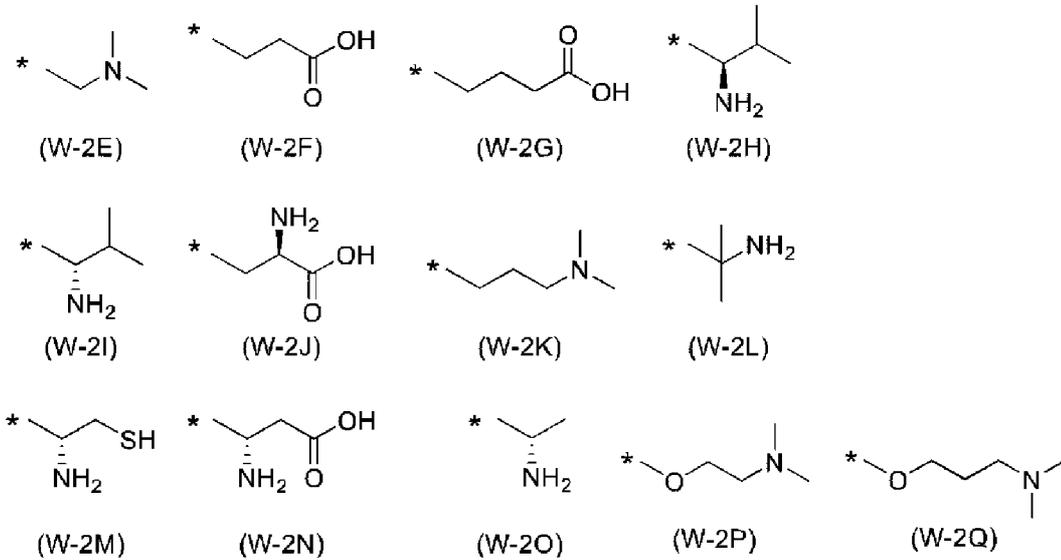
[Химическая формула 4]



где * представляет собой положение связи с O;

R^{3b} представляет собой следующую формулу (W-2E), (W-2F), (W-2G), (W-2H), (W-2I), (W-2J), (W-2K), (W-2L), (W-2M), (W-2N), (W-2O), (W-2P) или (W-2Q):

[Химическая формула 5]



где * представляет собой положение связи с C=O;

X^b представляет собой CH или N;Y^b представляет собой CH или N; иZ^b представляет собой -CH₂- или -CHD-;

3) 4'-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил ацетат;

4) 2'-(2-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино}-2-оксоэтил)-4,4',5,5'-тетраметокси[1,1'-бифенил]-2-ил ацетат;

5) (2'-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил}-4,4',5,5'-тетраметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)метил бензоат;

6) 6-[4-метокси-2-(2-{4-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]фенил}ацетида)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил 2,2-диметилпропаноат;

7) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил ацетат;

8) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил бензоат;

9) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 4-хлорбензоат;

10) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 2-хлорбензоат;

11) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 3-нитробензоат; и

12) 4'-{[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил}[1,1'-бифенил]-4-ил 2,4-

собой CR⁹, и (2) когда *b* представляет собой N, а представляет собой CR⁸.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-9, где X представляет собой формулу (A); и

где *c* представляет собой СН, и (1) когда *a* представляет собой N, *b* представляет собой СН, и (2) когда *b* представляет собой N, а представляет собой СН.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-9, где X представляет собой формулу (A); и

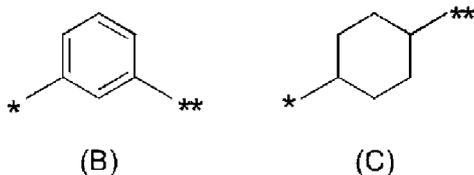
где *a*, *b*, и *c* представляют собой СН.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-13, где Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенную 6-членную гетероарильную группу или необязательно замещенную C₃₋₇ алициклическую группу.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-14, где Y представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную циклогексильную группу.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-15, где Y представляет собой следующую формулу (B) или (C):

[Химическая формула 7]



где * представляет собой положение связи с X и ** представляет собой положение связи с L² или атомом кислорода.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-16, где R⁴ представляет собой необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную C₃₋₇ алициклическую группу, необязательно замещенную C₂₋₆ алкенильную группу, необязательно замещенную C₂₋₆ алкинильную группу или необязательно замещенную C₆₋₁₀ арильную группу.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-17, где R⁴ представляет собой необязательно замещенную C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную C₃₋₇ алициклическую группу или необязательно замещенную C₆₋₁₀ арильную группу.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-18, где R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, C₃₋₇ алициклическую группу, или C₆₋₁₀ арильную группу (C₁₋₆ алкильная группа, C₃₋₇ алициклическая группа и C₆₋₁₀ арильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, C₁₋₆ алкильной группы, C₃₋₇ алициклической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, 5-

членной или 6-членной гетероарильной группы и 4-10-членной неарильной гетероциклической группы).

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-19, где R^4 представляет собой метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу, циклогексилметильную группу, фенильную группу или бензильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа, циклогексилметильная группа, фенильная группа и бензильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C_{1-6} алкильной группы).

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-20, где R^4 представляет собой метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, циклогексильную группу или фенильную группу (метильная группа, этильная группа, изопропильная группа, циклогексильная группа и фенильная группа необязательно замещены одним-тремя заместителями, которые являются одинаковыми или различными, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C_{1-6} алкильной группы).

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из следующих соединений:

3-{6-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]пиридин-2-ил}фенил метилпропаноат; 2-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]фенил}циклогексил циклогексанкарбоксилат;

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]фенил}циклогексил метилфенил)ацетат; (3-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]фенил}циклогексил хлорфенил)ацетат; (2-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]фенил}циклогексил ацетат;

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]фенил}циклогексил фторфенил)ацетат; (2-

цис-4-{3-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]фенил}циклогексил метилпропаноат; 2-

2'-фтор-5'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами][1,1'-бифенил]-3-ил метилпропаноат; 2-

3'-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами][1,1'-бифенил]-3-ил метилпропаноат; 2-

3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетидами]пиридин-2-ил}фенил метилпропаноат; 2-

3-(4-{[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]карбамоил}пиридин-2-ил)фенил метилпропаноат; и 2-

3-{4-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамидо]пиридин-2-ил}фенил 2-метилпропаноат гидрохлорид.

23. Лекарственное средство, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22 в качестве активного ингредиента.

24. Лекарственное средство для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1, причем лекарственное средство включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22 в качестве активного ингредиента.

25. Лекарственное средство для лечения или профилактики по п. 24, где расстройство или заболевание, в которое вовлечен TRPV1, представляет собой дисфагию.

26. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п.1-22.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, где композиция предназначена для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

28. Фармацевтическая композиция по п. 26, где композиция предназначена для лечения или профилактики дисфагии.

29. Способ лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-22 пациенту, нуждающемуся в этом.

30. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-22 для получения лекарственного средства для лечения или лекарственного средства для профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п.1-22, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для применения в лечении или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

32. Фармацевтическая композиция, полученная путем объединения соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-22 и одного или нескольких других средств.

33. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-22, предназначенная для применения в комбинации с одним или несколькими другими средствами для лечения или профилактики расстройства или заболевания, в которое вовлечен TRPV1.

ФИГ. 1

